



Diana Alexandra Mendes Pôlha

Licenciatura em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

Validação na Produção de Substâncias Ativas para a Indústria Farmacêutica

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Eng.º Carlos Santos, Cipan
Co-orientador: Prof. Doutor Mário Eusébio, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof. Doutora Maria Andrade, FCT-UNL
Arguente(s): Eng.ª Dora Silva, Cipan, S.A.
Vogal(ais): Eng.º Carlos Santos, Cipan, S.A.



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Março 2016



**FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA**

Diana Alexandra Mendes Pôlha

Licenciatura em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

Validação na Produção de Substâncias Ativas para a Indústria Farmacêutica

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Eng.º Carlos Santos, Cipan
Co-orientador: Prof. Doutor Mário Eusébio, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof. Doutora Maria Andrade, FCT-UNL
Arguente(s): Eng.ª Dora Silva, Cipan, S.A.
Vogal(ais): Eng.º Carlos Santos, Cipan, S.A.

Março 2016

Validação na Produção de Substâncias Ativas para a Indústria Farmacêutica

Copyright © Diana Alexandra Mendes Pôlha, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Este documento foi redigido segundo as regras do novo acordo ortográfico.

*“Somos aquilo que fazemos de forma repetida.
Por isso, a excelência não é um ato, mas um
hábito”*

Aristóteles

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à instituição que me proporcionou a obtenção deste curso e crescimento pessoal, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa.

Seguidamente desejo agradecer à Cipan, S.A., pela oportunidade que me concedeu ao permitir que realizasse este estágio nas instalações. Foi uma ótima oportunidade cheia de novos conhecimentos.

É demais importante agradecer ao meu orientador da Cipan, S.A., Eng.º Carlos Santos, pela sabedoria transmitida, piadas partilhadas e por ser a pessoa que é. O estágio sem ele não seria a mesma coisa!

Um muito obrigada ao meu co-orientador, Prof. Doutor Mário Eusébio, que já há alguns aninhos tem vindo a marcar presença na minha vida e na de tantos colegas. Obrigada pela constante paciência e pelos conselhos.

Agradeço imenso à Eng.^a Dora Silva pela ajuda constante, esclarecimento de dúvidas, disponibilidade, pela compreensão aquando dos meus bloqueios mentais e sobretudo pela simpatia.

Torna-se importante agradecer à Eng.^a Ana Teixeira pelos dados fornecidos e pela eupatia demonstrada. À Eng.^a Cristina Vieira pelos dados fornecidos para a elaboração desta tese.

Aos meus lindos colegas de gabinete, Tânia Sousa, Maria Vieira e João Manso, pelas brincadeiras, conhecimentos partilhados, amabilidade e amizade.

A toda a linha de engenheiros da Cipan que muita simpatia e companheirismo demonstrou.

À minha mãe, pessoa de alto destaque neste percurso, que para além de me ter ajudado ao longo destes anos me deu muito apoio e amor. Sem ti não era o que sou hoje.

À minha irmã, Neuza Teixeira, pioneira nesta aventura da faculdade. Sem o teu impulso nunca me teria arriscado a alargar os meus horizontes.

Ao meu namorado, Fábio Brissos, pela compreensão, nunca me deixar desistir, pelas belas vivências e pelo amor partilhado. Estarás sempre no meu coração!

À minha segunda família, Lúcia Beirão e Jéssica Brissos pelo apoio incondicional, presença nas partes mais importantes da minha vida, votos de força e garantia de que tudo vai correr bem.

De grande importância é agradecer às minhas melhores amigas, Miriam Santos e Rita Marques, que me acompanham desde sempre e que nunca me deixaram ficar mal. Agradeço sobretudo a vossa amizade e carinho. São mais que irmãs!

Por fim, mas nem por isso menos importantes, desejo agradecer às minhas colegas da faculdade, Marta Didier, Sara Cândido e Joana Santos. Vocês sabem porque são especiais não é? Sem vocês esta jornada não teria o mesmo sentido.

Obrigada a todos!

Resumo

Conceber um produto de elevada qualidade na indústria farmacêutica requer monitorização do processo desde a aquisição de matérias-primas até ao embalamento bem como correção imediata de desvios, por forma a reduzir a variabilidade do processo, prevenir não conformidades e aumentar a liquidez da empresa.

Seguindo este raciocínio, são efetuadas validações que se apoiam em ferramentas de controlo estatístico de processos (CEP) e que irão avaliar se o processo apresenta um desempenho reprodutível e confiável para padronização da produção. Uma outra técnica para avaliar a consistência do processo é a revisão anual de produto que inclui todas as alterações e não conformidades que ocorreram ao longo do ano de produção.

A presente dissertação irá abordar a validação da operação de mistura assim como a validação do processo de produção. As validações em questão são do tipo concorrente permitindo asseverar que o fabrico cumpre a especificação aplicável. Ao implementar esta prática conclui-se que os equipamentos se encontram qualificados e o processo se encontra validado. Seguidamente as revisões anuais de três produtos vão ter destaque, avaliando o desempenho do processo. É possível reter que todos os produtos se encontram dentro da especificação, sendo que o Composto B e o Composto C carecem de controlo estatístico devido à existência de parâmetros fora dos limites de controlo.

Todos os estudos anteriores vão garantir que o produto fabricado cumpre os requisitos solicitados pelo cliente.

Palavras-Chave: Qualidade, Validação de Processos, CEP, Revisão Anual de Produto.

Abstract

Conceive a product with high quality standards in the pharmaceutical industry requires process monitoring since the acquisition of raw materials until packaging as well as the immediate correction of deviations, to reduce variability, prevent non-conformities and enhance company liquidity.

In this line of thinking, validations are executed with the support of statistical process control tools (SPC) which will evaluate if the process has a reproducible e trustable performance to production standardization. Another technique to appraise the process consistency is the annual product review that includes all the alterations and non-conformities, which occurred over the year of manufacture.

The present dissertation will approach a mixture operation validation as well as the process validation. The validations in question will be the concurrent type allowing crediting that the production respects the specifications applicable. After initiating this practice, you can conclude that the equipment is qualified and the process is validated. Consecutively, three annual product reviews get emphasized, assessing equipment performance. It is possible to retain that all the products have results under specification limits, although Product B and Product C lack statistical control due to parameters out of the control limits.

All these parameters will guarantee the produced product will comply with the solicited requirements by the client.

Keywords: Quality, Process Validation, SPC, Annual Product Review.

Índice

1.	Introdução	1
1.1	Enquadramento e Motivação.....	1
1.2	O Grupo AtralCipan	1
1.3	A Empresa Cipan, S.A.....	2
1.4	Qualidade	3
1.4.1	Ferramentas da Qualidade	4
1.4.2	Padrões de Qualidade	5
1.5	Gestão	5
1.5.1	Gestão Total da Qualidade.....	6
1.6	Boa Prática de Fabrico	7
1.6.1	Revisão Anual de Produto	8
1.7	Validação em Processos Industriais.....	8
1.7.1	Validação da Operação de Mistura	12
1.8	Técnicas Estatísticas para Validação.....	12
1.8.1	Estatística Descritiva e Inferência Estatística.....	12
1.8.2	Distribuições de Probabilidade	13
1.8.3	Testes de Normalidade	14
1.8.4	Estimativa de Parâmetros	17
1.8.5	Teste de Hipóteses.....	17
1.8.6	Desenho com Um Fator a Vários Níveis - ANOVA	19
1.9	Controlo	21
1.9.1	Controlo Estatístico da Qualidade.....	22
1.9.2	Controlo Estatístico de Processos.....	22
1.9.3	Cartas de Controlo.....	23
1.9.4	Capacidade.....	28
2.	Metodologia	31
2.1	Validação da Operação de Mistura no Misturador NC 101 para Composto A	31
2.2	Revalidação do Processo de Produção de Composto A	32
2.3	Revisão Anual de Produto	35
3.	Tratamento de Resultados	37

3.1.	Validação da Operação de Mistura no Misturador NC 101 para Composto A	37
3.2.	Revalidação do Processo de Componente A.....	39
3.3.	Revisão Anual de Produto.....	41
3.3.1.	Componente A.....	41
3.3.2.	Componente B.....	43
3.3.3.	Componente C.....	56
4.	Conclusão.....	67
5.	Trabalhos Futuros	69
6.	Bibliografia.....	71
7.	Anexos.....	75

Índice de Figuras

Figura 1.1 - Edifício dos Laboratórios Atral no bairro de Alcântara	1
Figura 1.2 - Instalação Fabril Cipan, S.A.	2
Figura 1.3 - Esquema da validação de processos	9
Figura 1.4 - Esquema de decisão na utilização de validação de processos.	10
Figura 1.5 - Representação gráfica da distribuição normal.	14
Figura 1.6 - Processo de produção com inputs e outputs.	21
Figura 1.7 - Carta de controlo de Shewart	24
Figura 2.1 - Posições e níveis de amostragem do misturador.....	32
Figura 2.2 - Esquema do processo de produção de Componente A.....	34
Figura 3.1 - Cartas de Controlo para Parâmetro 23	45
Figura 3.2 - Cartas de Controlo para Parâmetro 24	46
Figura 3.3 - Cartas de Controlo para Parâmetro 25	47
Figura 3.4 - Cartas de Controlo para Parâmetro 26	48
Figura 3.5 - Cartas de Controlo para Parâmetro 27	49
Figura 3.6 - Cartas de Controlo para Parâmetro 1	50
Figura 3.7 - Cartas de Controlo para Parâmetro 1 corrigido.....	51
Figura 3.8 - Cartas de Controlo para Parâmetro 2	52
Figura 3.9 - Cartas de Controlo para Parâmetro 9	53
Figura 3.10 - Cartas de Controlo para Parâmetro 28	54
Figura 3.11 - Cartas de Controlo para Parâmetro 29	55
Figura 3.12 - Cartas de Controlo para Parâmetro 1	58
Figura 3.13 - Cartas de Controlo para Parâmetro 24	59
Figura 3.14 - Cartas de Controlo para Parâmetro 33	60
Figura 3.15 - Cartas de Controlo para Parâmetro 23	61
Figura 3.16 - Cartas de Controlo para Parâmetro 34	62
Figura 3.17 - Cartas de Controlo para Parâmetro 12	63
Figura 3.18 - Cartas de Controlo para Parâmetro 35	64

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Valores estatísticos para testes de normalidade de Anderson-Darling.....	16
Tabela 2 - Tabela para cálculo da ANOVA de um fator a vários níveis.	19
Tabela 3.1 - Cálculos da gama de trabalho utilizada no misturador.....	37
Tabela 3.2 - Valores estatísticos do teste de Anderson-Darling para Parâmetro 1 e Parâmetro 2	38
Tabela 3.3 - Valores estatísticos do teste t para Parâmetro 1 e Parâmetro 2.....	38
Tabela 3.4 - Valores estatísticos do teste ANOVA um fator para Parâmetro 1 e Parâmetro 2.....	39
Tabela 3.5 - Verificação do cumprimento dos critérios para validação da operação de mistura ...	39
Tabela 3.6 - Parâmetros críticos do processo de Componente A	40
Tabela 3.7 – Componente in-process	40
Tabela 3.8 - Componente em rotina	40
Tabela 3.9 - Componente em validação	41
Tabela 3.10 – Especificação BP para lotes	41
Tabela 3.11 - Especificação BP para lotes (cont.)	41
Tabela 3.12 – Especificação CIPAN para lotes	42
Tabela 3.13 - Especificação para componentes	42
Tabela 3.14 - Especificação para componentes (cont.).....	42
Tabela 3.15 - Especificação para componentes (cont.).....	42

Lista de Abreviaturas e Siglas

FDA – Food and Drug Administration
API – Active Pharmaceutical Ingredient
ISO – International Standardization Organization
PQ – Planeamento da Qualidade
CQ – Controlo da Qualidade
MQ – Melhoria da Qualidade
TQM – Total Quality Management
GMP – Good Manufacturing Practice
APR – Revisão Anual de Produto
QI – Qualificação da Instalação
QO – Qualificação Operacional
QD – Qualificação do Desempenho
RJ – Ryan-Joiner
SW – Shapiro-Wilk
KS – Kormogorov-Smirnov
AD – Anderson-Darling
FDC – Função de Distribuição Cumulativa
ANOVA – Analysis of Variance
DOE – Desenho de Experiências
ARL – Average Run Length
CEP – Controlo Estatístico de Processos
LIE – Limite Inferior de Especificação
LSE - Limite Superior de Especificação
LC – Limite de Controlo
LIC – Limite Inferior de Controlo
LSC – Limite Superior de Controlo

Lista de Símbolos

A^2 – Estatística de Teste de Anderson-Darling
 N – Tamanho da Amostra
 S – Cálculo Auxiliar para Estatística de Teste de Anderson-Darling
 Y_i – Dados Amostrais Ordenados
 i – I-ésima Amostra
 F – Função de Distribuição Cumulativa
 A_m^2 – Estatística de Teste de Anderson-Darling para Amostras Pequenas
 α – Intervalo de Confiança
 H_0 – Hipótese Nula
 H_1 – Hipótese Alternativa
 μ – Média do Processo
 σ – Desvio Padrão do Processo
 μ_0 – Média de Observações Individuais
 d_i – Valores da Variável D
 x_i – Observações
 \bar{D} – Média da Variável D
 S_D^2 – Variância da Variável D
 n – Número de Amostras
 μ_D – Média da Variável D
 t_0 – Estatística de Teste das Médias das Diferenças das Duas Amostras Emparelhadas
 $t_{\frac{\alpha}{2}, n-1}^*$ – Estatística de Teste do Valor Crítico *t-student*
 SS – Variação
 $g.l.$ – Graus de Liberdade
 MS – Variância
 F_0 – Estatística de Teste para ANOVA
 SS_B – Variação Entre os Níveis
 SS_W – Variação Dentro dos Níveis
 SS_T – Variação Total ou Soma Total dos Desvios Quadráticos
 a – Número de Níveis
 y_{ij} - Valores de Resposta Obtidos Durante a Experimentação
 Y_i – Soma das Observações Correspondentes ao Nível i
 $Y_{..}$ – Soma das N Observações
 \bar{Y}_i – Média Correspondente às Observações do Nível i
 μ_W – Média Amostral
 σ_W – Desvio Padrão Amostral
 L – Distância dos Limites de Especificação ao Limite Central
 \bar{x} – Média Amostral
 X_i – Observações Individuais

\bar{X} – Média dos Valores da Variável

m – Número de Observações individuais

\overline{MR} – Média das Amplitudes Móveis

MR_i – Amplitudes Móveis

d_2, D_4 e D_3 – Valores Teóricos para Cálculo dos Limites de Controlo das Cartas de Controlo de Observações Individuais e Amplitudes Móveis

C_p – Índice de Capacidade Potencial de Primeira Geração para Especificação Bilateral

C_{pk} – Índice de Desempenho do Processo de Segunda Geração

$(C_{pk})_I$ – Índice Inferior de Desempenho do Processo

$(C_{pk})_S$ – Índice Superior de Desempenho do Processo

min – Mínimo

C_{pm} – Índice de Desempenho do Processo de Segunda Geração

T – Valor Nominal

C_{pkm} - Índice de Desempenho do Processo de Terceira Geração

\widehat{C}_r - Índice de Razão de Capacidade

1. Introdução

1.1 Enquadramento e Motivação

A ideia de produção de substâncias ativas para fármacos está diretamente relacionada com o conceito de qualidade. Deste modo, torna-se imprescindível efetuar um acompanhamento contínuo do processo de produção e das características do produto final, por forma a assegurar que o produto concebido é conforme. Este procedimento passa pela inspeção do funcionamento dos equipamentos, cumprimento de parâmetros críticos do processo e avaliação dos parâmetros dos lotes resultantes. Uma conduta mais detalhada passa por alargar a análise à totalidade dos desvios e alterações ao produto ao longo do ano. Efetuando esta investigação aumenta-se a confiança no processo para reproduzir incessantemente o mesmo produto.

O objetivo desta dissertação é executar uma validação concorrente do processo e de equipamentos que comprove a inexistência de inconformidades no produto final. É equitativamente primordial acrescentar uma revisão anual de produto que elucide acerca da consistência do processo.

1.2 O Grupo AtralCipan

Originalmente uma farmácia de bairro em 1947, o Laboratório Atral atravessa momentos controversos, quase atingindo a falência técnica. É assim que em 1948 começa a ser gerida por Sebastião Alves, na altura empregado, e inicia uma etapa mais próspera com novas aquisições contratuais, maior rendimento e solidez na exportação [1]. Como principais concorrentes apenas existiam quatro empresas suíças e uma dúzia de laboratórios portugueses, cuja origem se prendeu com necessidades da guerra mundial, que se apresentavam como auspiciosas e robustas [2].



Figura 1.1 - Edifício dos Laboratórios Atral no bairro de Alcântara [3]

Em 1963, é executada a construção da unidade fabril Cipan, surgindo a produção de antibióticos.



Figura 1.2 - Instalação Fabril Cipan, S.A. [3]

Passados dois anos, a FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) autoriza a introdução de produtos da Cipan no mercado, tornando-se indispensável a produção de matérias-primas, as substâncias ativas (do inglês, *Active Pharmaceutical Ingredients* - API). Igualmente nesta data, são implementados os Laboratórios Atral no Perú, denominados de *Pharbal*, resultantes do investimento de acionistas locais. Avançando para 1987, as produções da Cipan passam a englobar oito antibióticos por fermentação e quatro por semi-síntese [1].

No ano de 2006, é constituída a *holding* Beirafina, SGPS, composta pelas empresas Atral, Cipan e *Pharma* (Perú). Nos anos seguintes, aumenta a exportação sendo que em 2013, 35% da faturação da Atral seria proveniente deste acontecimento.

Atualmente, a AtralCipan é um grupo químico-farmacêutico português que prima pelo aperfeiçoamento e expansão dos seus produtos [4].

1.3 A Empresa Cipan, S.A.

Estabelecida em 1963, a Cipan torna-se numa empresa fornecedora de tecnologia, envolvendo-se na conceção de API. Cerca de 30% das exportações destinavam-se a países como EUA, Africa do Sul, Austrália, Espanha, Holanda, Inglaterra, Turquia e Vietname do Sul, para os quais o produto era entregue a granel [3]. Ao longo dos seus primordiais 25 anos, a Cipan consagrou-se na produção de produtos de semi-síntese derivados de conversão de intermediários por vias fermentativas. A unidade fabril é composta pelas instalações produtivas, síntese química, kg-Lab, fermentação industrial, piloto de fermentação, isolamento e recuperação de solventes. Como principal foco da empresa enfatiza-se o fabrico de produtos de valor acrescentado, as áreas de investigação e a produção por contrato, que irão permitir fazer face a adversários [1].

1.4 Qualidade

A qualidade é um valor universal que visa aperfeiçoar constantemente os produtos através da monitorização do processo e da correção imediata de imperfeições [5]. O processo deve tornar-se insensível às perturbações externas, reduzindo fontes de variação [6].

Este conceito relaciona-se com uma ou mais características que um produto ou serviço deve possuir para uso de forma competente. É necessária a sua utilização por todas as empresas para que o produto esteja de acordo com as especificações do cliente e para que a produtividade e competitividade dessas empresas aumente significativamente.

Deming admite que a qualidade pode traduzir-se num grau previsível de uniformidade considerando as necessidades e expectativas dos consumidores o ponto primário para a melhoria da qualidade, permitindo desta forma aprimorar os índices de produtividade e reduzir os custos. Consequentemente, possibilita o aumento dos índices de liquidez, crescimento e solidez [6].

Montgomery define que a qualidade é inversamente proporcional à variabilidade, ou seja, a viabilidade de uma característica da qualidade de um produto diminui quando a qualidade aumenta [7].

Com a revolução industrial desencadeada na Europa no séc. XVIII, surgem as primeiras unidades fabris, sendo apenas no séc. XIX que se dá o avanço da produção em massa, permitindo que os produtos sejam vendidos a preços mais acessíveis. Este avanço contribuiu para um aumento substancial da procura, impondo melhoria da habilidade de resposta e aptidão das unidades produtivas [8].

A inspeção de produtos à saída torna-se deste modo num processo de eleição na melhoria de qualidade dos produtos, permitindo a prevenção de defeitos a custos reduzidos. Contudo, este procedimento não concede relevância à investigação das causas e correção das deformidades já que é moroso e dispendioso [9].

É apenas em 1924, por Walter A. Shewart, que se legitima a qualidade como disciplina científica, possibilitando a distinção entre causas comuns e especiais de variação e o uso de cartas de controlo como instrumento de desigualdade das causas anteriores. Contribui-se igualmente para a ideia de processo sob controlo estatístico que se descreve como processo sujeito apenas a causas comuns de variação, para que se possa fazer previsões acerca do comportamento do mesmo e administrá-lo da forma mais parcimoniosa [8].

1.4.1 Ferramentas da Qualidade

Foram desenvolvidas ferramentas da qualidade cuja finalidade é a resolução de problemas, identificando oportunidades, eliminando atividades sem valor e reduzindo a variabilidade. O elevado conteúdo visual que possibilita ao utilizador formular um pensamento mais organizado e estruturado bem como a facilidade na sua utilização que simplifica a implementação de metodologias, apresentam-se como características destas ferramentas. Das várias ferramentas da qualidade salientam-se o fluxograma, o diagrama de Pareto, o diagrama de causa-efeito, o histograma e as cartas de controlo.

O fluxograma destina-se a ilustrar um conjunto de variáveis, *inputs* e *outputs*, que de forma sequencial, vão contribuindo para o fabrico do produto. Após identificação do problema e fornecimento de prioridade ao mesmo, há necessidade de desdobrá-lo em passos, ou seja, em fluxograma. Este método permite a descoberta de fatores que alavancam o desempenho inábil do processo e nutre a minimização do número de fatores geradores de variabilidade. O controlo de qualidade é operado ininterruptamente, revendo os fatores e causas constantemente e concebendo as mudanças de acordo com o requerido [10]. Ocasionalmente, é empregue o Diagrama de Pareto para revelação de causas especiais.

O diagrama de Pareto é uma representação gráfica dada por frequências que expõem a contribuição relativa de cada causa para o problema em análise, permitindo desta forma a visualização dos diversos elementos de um problema e o estabelecimento de prioridades [8]. Considera-se que a proporção de problemas exíguos é parte do total do problema, isto é, 20% das causas são responsáveis por 80% dos problemas. Em termos gráficos, é composto por barras verticais ordenadas de forma decrescente de importância de problemas, defeitos ou oportunidades, tornando-se responsável por identificar custos de qualidade por categoria, produto, tipo de defeito ou inconformidade. A imprecisão desta ferramenta assenta-se na falsa atribuição de importância máxima a um problema de inferior relevância [10].

O diagrama de causa-efeito é identicamente conhecido como diagrama de Ishikawa (1943) ou espinha de peixe em virtude da equivalência a uma longa espinha com ramificações. Este diagrama organiza e expõe as relações entre causas distintas para o efeito em estudo bem como o debate do processo. As categorias de maior relevância são dispostas em ramos conectados à espinha principal e as sub-causas são anexadas a esses ramos. O problema a solucionar localiza-se na cabeça. É uma técnica usada para exibir as causas dos problemas e informações relevantes [10].

O histograma possibilita obter uma impressão visual da dispersão e localização dos dados recolhidos assim como a sua distribuição, mostrando a frequência de ocorrência de várias medidas [8]. Os dados utilizados são provenientes das folhas de verificação e a forma gráfica é uma reprodução da variação das características de um produto. Gera uma curva em forma de sino que é característica de

processos com distribuição normal, examinando os acontecimentos e devolvendo valores de capacidade para dados dentro dos limites de especificação [10].

As cartas de controlo representam o desenvolvimento de um processo ao longo do tempo, resultando numa ferramenta eficaz, uma vez que fornecem informações para correções em tempo real. Avaliam a variabilidade e a fiabilidade do processo [8].

1.4.2 Padrões de Qualidade

De modo a atestar a qualidade do produto fabricado, a Organização Internacional para Padronização (do inglês, *International Standardization Organization* – ISO) desenvolveu padrões de qualidade, incluindo a ISO 9000, que podem ser descritos pelos seguintes conteúdos [8]:

- ❖ Gestão da responsabilidade para a Qualidade
- ❖ Controlo do *Design*
- ❖ Controlo dos Documentos e Dados
- ❖ Compra e Gestão dos Contratos
- ❖ Identificação dos Produtos e Rastreabilidade
- ❖ Inspeção e Teste, incluindo o controlo das medições e inspeção de equipamentos
- ❖ Controlo do Processo
- ❖ Manuseamento de Produto não Conforme, ações corretivas e preventivas
- ❖ Manuseamento, Armazenamento, Empacotamento e Entrega do Produto, incluindo serviços de atividade
- ❖ Controlo de Registos de Qualidade
- ❖ Auditorias Internas
- ❖ Instrução
- ❖ Metodologia Estatística

1.5 Gestão

Apenas processos de gestão da qualidade possibilitam estabelecer políticas e objetivos responsáveis por criar a qualidade de um produto. Como tal, os fundamentos de Juran onde se vai assentar este parâmetro são o planeamento da qualidade (PQ), controlo da qualidade (CQ) e melhoria da qualidade (MQ).

Introduzido por Arme Feigenbaum em 1950 nos E.U.A., o sistema de gestão é aquele que integra os esforços de desenvolvimento, manutenção e melhoria da qualidade realizados pelos diferentes grupos que compõem uma organização com o objetivo de fornecer um produto ou serviço que satisfaça

plenamente o cliente ao menor custo possível. Nasce então o lema de “fazer bem à primeira” em que se requer o esforço de todas as partes da empresa, para além do departamento da qualidade, em fases de conceção e desenvolvimento de produtos. Os pontos mais importantes desta característica passam pela qualidade ser um fator crítico de sucesso em qualquer organização, atividades de prevenção serem fundamentais para obtenção de qualidade sem aumento de custos, compromisso e envolvimento da gestão de topo nas atividades relacionadas com a melhoria contínua da qualidade apresentarem-se como imprescindíveis e formação e participação ativa de todos os colaboradores ser fulcral para uma gestão da qualidade próspera [8].

1.5.1 Gestão Total da Qualidade

De modo a favorecer a eficácia do controlo estatístico, ferramenta crucial no aperfeiçoamento da qualidade, deve-se executá-lo como uma parte do sistema de gestão, guiado pela qualidade, denominado de Gestão Total da Qualidade (do inglês, *Total Quality Management* - TQM).

A Gestão Total da Qualidade foi enunciada pela primeira vez em 1980, pelos filósofos Deming e Juran, tendo evoluído para um espectro mais amplo de conceitos e ideias que envolviam organizações participativas e cultura de trabalho, foco no cliente, melhoramento da qualidade do fornecedor, integração do sistema de qualidade com objetivos de negócio e outras atividades que focam todos os elementos da organização à volta do objetivo de melhoramento da qualidade. Esta técnica obteve sucesso moderado devido ao esforço diminuído na redução da variabilidade, falta de compromisso na gestão e envolvimento, uso inadequado de métodos estatísticos, falta de objetivos concisos e atribuição de muita relevância a treino difundido em vez de educação técnica [11].

Para implementação deste parâmetro, é imprescindível asseverar que alguns passos essenciais são satisfeitos tais como a liderança e planeamento estratégico, a atitude de melhoria contínua em toda a cadeia de valor, a descentralização do poder e promoção do trabalho em equipas pluridisciplinares, autónomas e devidamente responsabilizadas, a gestão eficaz dos recursos humanos que deve incluir a formação permanente de todos os colaboradores, o desenvolvimento e implementação de processos robustos com o mínimo de variabilidade, a utilização de técnicas e metodologias adequadas para identificar e satisfazer as expectativas de todas as partes interessadas e parcerias com fornecedores, clientes e outras entidades externas à organização, garantindo deste modo relações duradouras e de plena confiança que permitam potenciar as mais-valias de cada uma das partes e aumentar os níveis de desempenho [8].

1.6 Boa Prática de Fabrico

A boa prática de fabrico (do inglês, *Good Manufacturing Practice* - GMP) foi concebida em 1963 para regulamentar operações de produção e embalagem em indústrias farmacêuticas. Nasce com o crescente consumo de medicamentos e desenvolve procedimentos para que o produto seja consistentemente produzido de forma adequada e confiável.

A GMP é uma prática de teste e produção que ajuda na garantia da qualidade do produto tendo vários países criado a sua própria prática de acordo com a sua legislação. Para garantir que o produto mantém consistentemente a qualidade requerida, este regulamento apresenta como componentes a gestão da qualidade, garantia da qualidade, controlo da qualidade, GMP para produtos farmacêuticos, sanitização e higiene, pessoal, instalações e edifícios, equipamento, documentação e registos, gestão de materiais, controlos de produção e *in-process*, embalagem e identificação por rótulos dos princípios ativos e intermediários, armazenamento e distribuição, controlos no laboratório, validação e qualificação, mudanças no controlo, rejeições e materiais reutilizados, reclamações e devoluções, subcontratação, auditorias internas e externas, agentes, corretores e comerciantes [12].

As unidades de qualidade devem estar envolvidas em todos os assuntos relacionados com a qualidade e devem analisar e aprovar todos os documentos relacionados. Têm como funções rejeitar ou não lotes e intermediários, matérias-primas, embalagens e rótulos, rever todos os registos de lote produzidos bem como registos laboratoriais, investigar e resolver desvios à produção, aprovar especificações e procedimentos, entre outras.

As unidades de produção são responsáveis por preparações, revisões, aprovações e distribuições de instruções de produção de intermediários ou API, revisões dos registos de lotes em termos de resultados completos e assinaturas, calibrações necessárias e respetivos registos e qualificação de equipamentos e instalações modificadas.

As auditorias internas são efetuadas para garantir que os princípios das GMP para API são cumpridos e devem ser documentados, bem como as ações corretivas que deles resultem.

O pessoal deve ser qualificado e em número suficiente para as atividades propostas e a sua higiene deve ser eficaz e regular.

Deve utilizar-se equipamento adequado de acordo com as suas atividades e deve-se evitar o contacto com os compostos. As instalações e edifícios devem ser construídos, localizados e desenhados de modo a facilitar ações de limpeza, manutenção e operações de acordo com a fase de produção. É igualmente requerido que sejam desenhados de modo a minimizar a contaminação e estejam com condições de higiene apropriadas para circulação de pessoal.

O armazenamento dos compostos deve ser efetuado em locais apropriados de modo a prevenir contaminações e degradação [13].

1.6.1 Revisão Anual de Produto

A revisão anual de produto (do inglês, *Annual Product Review – APR*) deve ser formalizada para verificação da consistência do processo. Esta revisão deve ser documentada anualmente e incluir análises aos parâmetros críticos dos API, todos os lotes rejeitados, todos os desvios críticos ou não conformidades e investigações relacionadas, qualquer alteração ao processo ou a métodos analíticos, programa de estabilidade, todas as devoluções, reclamações e recolhas de produto que estejam relacionadas com a qualidade e à adequabilidade das ações corretivas. O resultado desta revisão deve ser avaliado bem como a necessidade de aplicar ações corretivas e efetuar revalidação do processo. Os motivos da aplicação de determinada ação corretiva deve ser documentado e estas devem ser implementadas de forma atempada e efetiva [13].

1.7 Validação em Processos Industriais

A validação de processos farmacêuticos é um dos requisitos mais importantes das GMP e apresenta-se como evidência documentada de que se o processo operar a condições estabelecidas propicia um desempenho eficaz e reprodutível, originando um produto conforme. Se for efetuada de maneira correta, a validação atesta a qualidade do fármaco. Este conceito padroniza os documentos a ser submetidos para aceitação do produto no mercado e tem como foco auxiliar os produtores a compreender os requisitos do sistema de gestão da qualidade, cuja intenção será a aplicabilidade geral no processo de produção [14].

Os fármacos produzidos devem apresentar identidade, força, qualidade e pureza e os produtores devem compreender a fonte de variação, detetar a existência e o grau de variação, entender o impacto da variação no processo e nas características do produto e controlar a variação para que a validação seja aceite [15].

Como princípios elementares desta ideia tem-se a qualificação da instalação, a qualificação operacional e a qualificação do desempenho.

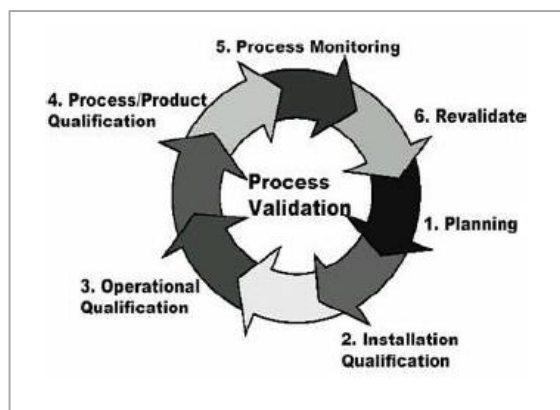


Figura 1.3 - Esquema da validação de processos [16]

A Qualificação da Instalação (QI) denota-se como a instituição de todos os aspetos do equipamento e sistemas de instalação auxiliares aceitarem as especificações recomendadas. Características como o desenho do equipamento, condições de instalação, calibração, manutenção preventiva, limpeza, documentação de *software* e de fornecedores e lista de patentes apresentam-se como as considerações efetuadas por esta qualificação [14, 17].

A Qualificação Operacional (QO) considera que os limites de controlo dos processos, bem como os níveis de ação, originam um produto com particularidades pré-estabelecidas mesmo sob as piores condições operatórias. Admite limites de controlo do processo, parâmetros de *software*, especificações de matérias-primas, estabilidade e capacidade de um processo a curto prazo, potenciais modos de falha e uso de técnicas de estatística válidas para otimizar o processo [17].

A Qualificação do Desempenho (QD) declara que um processo a funcionar sob condições antecipadas fabrica o produto consistentemente. As suas conjecturas passam por procedimentos estabelecidos na qualificação operacional, repetibilidade e estabilidade a longo prazo, aceitabilidade do produto, parâmetros do processo e garantia da capacidade como estabelecido na QO. Os dados são analisados para identificar alguma variação devida a causas controláveis, variações que podem incluir parâmetros como temperatura, humidade, variação no fornecimento da eletricidade, vibração, contaminantes ambientais, processos de purificação de águas, luz, fatores humanos, variabilidade dos materiais e desgaste do equipamento [17].

Por forma a avaliar se o sistema necessita de validação segue-se o esquema da figura 1.4. Cada processo deve ter uma especificação descrevendo os parâmetros e os *outputs* desejados.



Figura 1.4 - Esquema de decisão na utilização de validação de processos. Adaptado de [14]

Existe uma série de atividades que se incluem no ciclo de vida do produto e do processo e se dividem em três estágios:

- Fase I – *Design* do Processo
- Fase II – Qualificação do Processo
- Fase III – Verificação Contínua do Processo

Na primeira fase, dá-se foco à qualificação sem ter em conta o processo de fabrico, baseando-se na sabedoria adquirida ao longo do desenvolvimento e atividades de *scale-up*. Envolve todas as operações de pesquisa e desenvolvimento do produto, formulação, estudos piloto e de *scale-up*, transferência de tecnologia para lotes de escala industrial, estabelecimento de condições de estabilidade, capacidade do processo, qualificação de equipamento e instalação e documentos mestre. É nesta fase que é definido o processo comercial adequado a uma produção rotineira que concebe um produto com atributos críticos de qualidade. Contudo, o espectro de variabilidade de produções comerciais não é reconhecido nesta fase [14]. A funcionalidade e limitações de equipamentos deve ser considerada bem como as contribuições da variabilidade dos diferentes componentes dos lotes, operadores de produção, condições ambientais e medidas de sistemas de cenário de produção. As estratégias do controlo de processos podem ser utilizadas para reduzir a variação de *inputs*, ajustá-la durante a produção ou combinar as duas abordagens [15].

Na segunda fase, é avaliada a capacidade do processo ser reproduzível comercialmente, são testados os limites dos parâmetros críticos do processo e são declarados os produtos considerados satisfatórios para serem produzidos sob as piores condições possíveis. Os regulamentos solicitados pela GMP são seguidos nesta fase, imprescindivelmente antes da distribuição do produto. Conjeturam-se duas perspetivas: a do projeto de instalações e qualificação de equipamento, em que o projeto da instalação é definido pela GMP e as atividades são executadas da forma mais correta e a qualificação do desempenho do processo, onde se permite decidir acerca da capacidade do processo fabricar de maneira consistente um produto de competência [14]. A qualificação de utilidades e equipamento é

pensada em aspeto individual ou global do processo e deve considerar os requisitos de uso e incorporar a gestão de risco para priorizar as atividades. É necessário identificar os testes e estudos efetuados, o critério adequado aos resultados, o tempo de qualificação de atividades, responsabilidades e procedimentos para documentar e aprovar a qualificação [15].

Na terceira fase, à medida que o processo continua sob controlo ganha estatuto de garantia contínua da qualidade. Esta fase requer revisões assíduas dos documentos relacionados com o processo, registos de validação de auditorias para certificar a ausência de mudanças, desvios, falhas e modificações na produção. Uma situação de êxito em termos de validação deve incluir entendimento acerca dos processos de fabrico e fontes de variação, limitação na deteção de variação e atributos suscetíveis a inconstâncias [14]. A verificação contínua de processos pode-se diferenciar em duas vertentes, a tradicional e aprimorada, em que a tradicional é utilizada após o *scale-up* para produção e comercialização aquando do desenvolvimento do fármaco ou do fim do processo, e a aprimorada é utilizada em alternativa à tradicional, abordando o risco em tempo real de verificar que um processo dentro dos limites de especificação produz de forma consistente um material com os atributos críticos da qualidade requerida [18].

A validação de processos pode ser efetuada de acordo com a cronologia dos dados separando-se em prospetiva, concorrente e retrospectiva.

A validação prospetiva deve ser efetuada antes da distribuição de novos produtos ou aquando de alterações no processo de produção. Compreende as fases iniciais de desenvolvimento de formulação, configurações do processo, transferência de tecnologia de *scale-up* dos lotes para comerciais e especificações de matérias-primas. É convencional ser efetuada com três lotes que, se se situarem dentro dos parâmetros circunscrevidos anteriormente, originam uma validação congruente [14].

A validação concorrente designa-se como um processo de monitorização de parâmetros do processo, avaliando os lotes. É comumente utilizada na passagem de um processo validado para outro produtor ou quando o número de lotes avaliado na validação retrospectiva não foi suficiente para se obter um alto nível de confiança e então um processo sob controlo [14].

A validação retrospectiva é recorrentemente usada para produtos já comercializados e baseia-se na acumulação de dados ao longo dos lotes e do tempo. É possível a sua utilização para produtos antigos que não sofreram validação no seu fabrico, sendo avaliados posteriormente para confirmar se respeitam os requerimentos impostos pela GMP [14]. Alguns elementos essenciais deste princípio passam pelas cargas serem produzidas por um determinado período de tempo, número de lotes por ano, dados de embalamento, gráficos de controlo e estudos de capacidade e manutenção [19].

A revalidação de processos é solicitada aquando da existência de mudanças em parâmetros críticos do processo, formulação, embalamento, fabricantes de matéria-prima, equipamento ou

instalações. Após as validações, torna-se necessário formalizar um relatório detalhado com o desempenho das mesmas por forma a apreciar se o processo foi validado sem erros [14].

Em relação às vantagens, considera-se que a validação de processos é consistente ao longo da saída, reduz as rejeições e trabalho repetitivo, reduz custos de utilidades, evita despesas de capital, diminui as queixas acerca de falhas do processo, reduz os testes aos produtos e processos, investiga de maneira mais rápida e precisa os desvios dos processos, permite o funcionamento de equipamento de forma mais célere e confiável, efetua facilmente *scale-up* devido ao desenvolvimento do trabalho, aumenta a facilidade de manutenção do equipamento, melhora a consciência dos empregados em relação ao processo, permite uma automação mais eficaz, aprofunda o conhecimento de processos, prevenindo problemas de funcionamento, reduz os controlos do processo, aumenta o bom senso empresarial, gera garantia da qualidade, otimiza o processo e fornece conformidade com os regulamentos do governo [14], [19–21]. Outro aspeto positivo relaciona-se com o maior nível de amostragem necessário face à rotina que permite recolher o máximo de informação acerca do processo.

1.7.1 Validação da Operação de Mistura

Em processos industriais, é usual o produto vindo da seção reacional se separar em vários componentes para serem efetuadas as operações subseqüentes, devido à capacidade dos equipamentos não corresponder à quantidade de produto fabricado, tornando-se necessário que no final do processo se agrupem os componentes para formar lotes de produto final. Para garantir que o produto vendido ao cliente apresenta as características solicitadas, é imprescindível asseverar que os componentes que se envolveram resultaram num produto homogêneo. Deste modo, é primordial executar uma validação à operação de mistura, sem a qual não é viável a venda do produto.

1.8 Técnicas Estatísticas para Validação

1.8.1 Estatística Descritiva e Inferência Estatística

A estatística descritiva sintetiza de forma quantitativa a variação de determinado conjunto de dados de uma característica da qualidade. Esta ação é suportada por distribuições de probabilidade que irão relacionar matematicamente os valores de determinada característica com a sua probabilidade de ocorrência. Estas distribuições são definidas em função de um ou mais parâmetros conhecidos e, caso se tratem de parâmetros desconhecidos, é passada a palavra à inferência estatística.

A inferência estatística adequa-se para parâmetros do processo que sejam necessários estimar, possibilitando deduzir o comportamento de uma amostra. As distribuições amostrais tornam-se um parâmetro de interesse neste contexto, estabelecendo intervalos de confiança onde o verdadeiro valor de um parâmetro se pode encontrar com determinada probabilidade associada e, conduzindo testes de hipóteses de parâmetros populacionais ou distribuições estatísticas. A amostra deve ser aleatória e todos os elementos da população devem ter a mesma probabilidade de serem selecionados e a mesma probabilidade de ocorrência. Os dados amostrais que medem apenas uma característica da qualidade são pertencentes a uma amostra univariada que pode ser representada por tabelas, gráficos ou estatísticas. Os dados amostrais que medem duas características, contínuas ou discretas, são pertencentes a amostras bivariadas caracterizadas por pares de dados. Estas amostras arbitram a análise de cada variável de forma individual ou conjunta, avaliando a interdependência entre as mesmas e podem ser retratadas por representações tubulares ou digramas (X,Y). As características destas amostras são extensíveis a amostras multivariadas, cuja particularidade é incluir medições realizadas simultaneamente para várias características da qualidade [8].

1.8.2 Distribuições de Probabilidade

Como já referido, uma distribuição de probabilidade é um modelo matemático que relaciona o valor de uma variável aleatória com a probabilidade da sua ocorrência na população e pode ser dividida em dois tipos, distribuição contínua e discreta. A distribuição contínua assume quaisquer valores de uma escala contínua sendo que a discreta apenas pode tomar valores finitos e particulares como os inteiros 0, 1 e 2.

As distribuições de probabilidade contínuas serão o alvo deste trabalho, focando essencialmente a Distribuição Normal que, para além de ser a mais utilizada em Gestão de Qualidade, é o pilar para estimativa de parâmetros e testes de hipóteses.

1.8.2.1 Distribuição Normal

Deduzida por Carl Friedrich Gauss, a distribuição normal apresenta-se como uma análise paramétrica e é representada por uma curva em forma de sino, dividida em três zonas, em que se tem os limites de controlo e a linha central [22]. A parte mais próxima do centro é a zona A, a seguinte a zona B e a terceira a zona C. Cada zona é composta por duas partes, uma acima e outra abaixo do limite central. A zona A é referida como a zona 1σ , que representa 68,26%, a zona B como a zona 2σ , que representa 95,44% e a zona C como a zona 3σ , que representa 99,73%, significando que é esperado que 99,73% do processo esteja dentro dos limites de especificação [8].

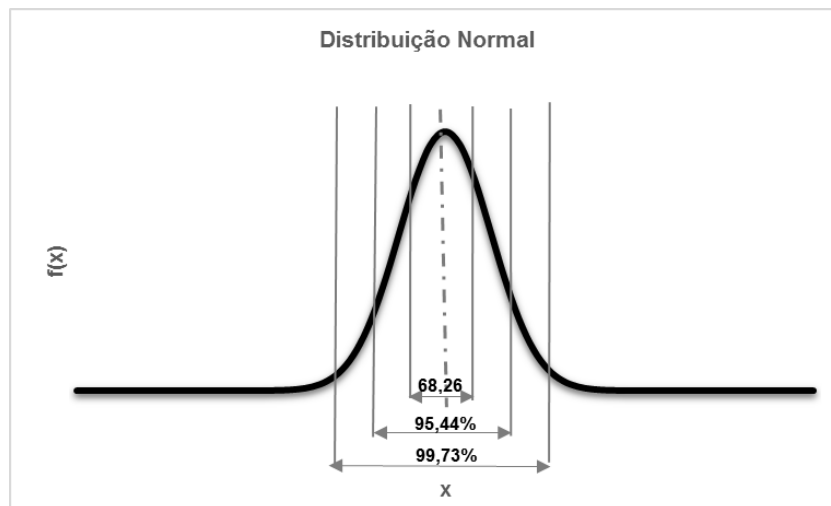


Figura 1.5 - Representação gráfica da distribuição normal. Adaptado de [8]

No entanto, a aceitação de normalidade dos dados nem sempre é válida porque pode estar distorcida, o que acontece em casos de processos químicos. Esta situação aumenta a ocorrência de erros do tipo I quando a sua distorção aumenta com o aumento da variabilidade [23].

O erro do tipo I é a probabilidade de pontos pertencentes ao intervalo de controlo estarem fora dos limites provocando o equívoco do processo estar fora do controlo quando na realidade está. O erro do tipo II é exatamente o oposto do tipo I, sendo a probabilidade de pontos não pertencentes ao intervalo nele estarem contidos conduzindo ao engano do processo estar sob controlo quando não está [8].

1.8.3 Testes de Normalidade

Em muitos casos, há necessidade de assumir uma distribuição normal dos dados para retirar de forma rápida e fácil informação acerca da variabilidade do processo. Contudo, nem sempre se pode admitir este pressuposto sendo necessário verificar a sua veracidade. Para tal, podem-se aplicar ferramentas da qualidade como o histograma (semelhante à forma simétrica da distribuição normal) ou efetuar testes de normalidade. Os testes de normalidade são mais confiáveis e objetivos e são usados para verificar a aproximação de uma distribuição de probabilidade de dados a uma distribuição normal, isto é, são usados para verificar a adequabilidade da distribuição normal aos dados em questão [24].

Os testes de normalidade podem dividir-se em paramétricos ou não paramétricos.

Os testes paramétricos são testes baseados em medidas de determinada característica da qualidade da população que pressupõem distribuição normal, para dimensões de amostra inferiores a 30. Como critérios apresentam a necessidade de homogeneidade de dados em termos de variância (para mais facilmente interpretar o testes visto que existe menor dispersão dos dados) e existência de variáveis contínuas [25]. Para casos de dimensões de amostra superiores, a distribuição aproxima-se da normal

podendo ser aplicado o teste t [26]. Para testar o pressuposto de normalidade será necessária a utilização de testes de normalidade.

Já os testes não paramétricos são técnicas estatísticas preferencialmente adequadas para amostras pequenas e dados ordinais e nominais, cujo destaque vai para a utilidade na análise de testes de hipóteses e de grandes dimensões amostrais onde não seja viável aplicar os pressupostos requeridos por testes paramétricos. São testes de fácil aplicação devido a requerem menos pressupostos que os anteriores, não existindo obrigatoriedade de cumprir uma distribuição normal. Tornam-se assim em testes de menor poder com reduzida capacidade em encontrar erros quando efetivamente estão presentes [26–28].

Os testes paramétricos mais conhecidos são Ryan-Joiner e Shapiro-Wilk.

O teste de Ryan-Joiner encontra a correlação entre os dados e a distribuição normal e, se esta for próxima de 1, a população apresenta distribuição normal. A força dessa correlação é avaliada pela estatística que tem de ser maior que o valor crítico para não rejeitar a hipótese de normalidade. Assemelha-se ao teste de Shapiro-Wilk.

O teste de Shapiro-Wilk apoia-se numa estatística capaz de analisar se uma amostra aleatória provém de uma distribuição normal através de regressão linear. Não é adequado para amostras grandes [22, 29, 30].

Os testes não paramétricos mais conhecidos são Kolmogorov-Smirnov, Anderson Darling, Qui-Quadrado.

O teste de Kolmogorov-Smirnov efetua a comparação entre a função distribuição cumulativa empírica relativa aos dados e uma distribuição conhecida, apoiando-se na maior distância vertical entre a função e a amostra [22]. Se o valor da estatística de teste, p , for inferior ao intervalo de confiança, α , rejeita-se a hipótese de normalidade. Apresenta pouco poder para detetar não-normalidade.

O teste de Anderson-Darling foi desenvolvido por Theodore Anderson e Donald Darling em 1952 e compara uma função de distribuição cumulativa (FDC) empírica dos dados de uma população com uma distribuição conhecida, sendo que se a diferença entre ambas for grande a hipótese de normalidade é rejeitada. Para distribuições com parâmetros conhecidos são explícitos os valores da FDC da estatística A^2 que se encontram tabelados [29]. Apresenta-se como uma modificação do teste de Kormogorov-Smirnov mas com mais robustez e sensibilidade a desvios nas caudas da distribuição permitindo a deteção de não-normalidade.

O teste de Qui-Quadrado testa a probabilidade de uma amostra provir de uma população com distribuição específica, podendo ser aplicado a todas as distribuições univariadas que se baseiam em

funções cumulativas. De igual modo, pode ser aplicado a distribuições discretas tais como a Binomial e a Poisson, e para dados armazenados, dependendo do armazenamento. É no entanto limitado pela necessidade de amostras de tamanho razoável (superior a 5) para garantir que a aproximação à distribuição está a ser efetuada de maneira correta [22], [29–32].

Comparando AD e KS com RJ e SW, todos funcionam bem para identificar a não normalidade aquando da assimetria da distribuição. Dos que se baseiam na função cumulativa o AD é o mais eficaz. Dos mais utilizados destaca-se o teste de AD que, comparado com outros testes de normalidade como KS ou SW, é o mais poderoso e sensível a desvios nas caudas da distribuição [29, 33, 34].

1.8.3.1 Teste de Anderson-Darling (AD)

Para efetuar este teste é necessário definir primeiramente hipóteses em que a hipótese nula, H_0 , é relativa aos dados seguirem uma distribuição específica e a hipótese alternativa, H_1 , é referente a esses dados não seguirem essa mesma distribuição. Seguidamente, é calculada a estatística de teste da seguinte maneira:

$$A^2 = -N - S \quad \text{Equação 1}$$

Onde:

$$S = \sum_{i=1}^N \frac{(2i-1)}{N} [\ln F(Y_i) + \ln(1 - F(Y_{N+1-i}))] \quad \text{Equação 2}$$

Sendo que F é a função de distribuição cumulativa da determinada distribuição, Y_i são os dados amostrais ordenados, N o tamanho da amostra e i é a i -ésima amostra quando os dados são ordenados de forma ascendente [32].

Para amostras pequenas, a fórmula anterior pode ser modificada para:

$$A_m^2 = A^2 \left(1 + \frac{0,75}{N} + \frac{2,25}{N^2} \right) \quad \text{Equação 3}$$

E posteriormente comparada com os valores críticos seguintes:

Tabela 1 - Valores estatísticos para testes de normalidade de Anderson-Darling. Adaptado de [34]

α	0,1	0,05	0,025	0,01
A_{crit}^2	0,631	0,752	0,873	1,035

Este teste é unilateral e a hipótese nula é rejeitada se a estatística de teste, A , for maior que o valor crítico. Os dados que originem um valor de estatística de teste, p , igual ou inferior a 0,05 não seguem uma distribuição normal [32].

1.8.4 Estimativa de Parâmetros

Por forma a averiguar o comportamento da população em estudo, é indispensável conhecer os parâmetros do processo (média, variância). Em casos de inferência estatística, como já referido, estes não são conhecidos tornando-se fulcral a sua estimativa, sendo evocados os estimadores pontuais ou intervalos de confiança [8].

1.8.4.1 Estimadores Pontuais

Descrevem-se como uma estatística cujos valores particulares são estimativas do parâmetro que se pretende obter. A determinação do estimador apoia-se em quatro métodos distintos e deve respeitar atributos como não ser enviesado (média do estimador igual ao valor do parâmetro a estimar), ser eficiente (variância de valor mínimo) e ser consistente (estimador toma o valor do parâmetro estimado aquando da tendência para infinito do tamanho da amostra). Como desvantagem, não apresentam um grau de precisão associado, não transmitindo informação acerca do afastamento da estimativa ao verdadeiro valor do parâmetro [8].

1.8.4.2 Intervalos de Confiança

Comparativamente aos estimadores pontuais, os intervalos de confiança apresentam precisão na estimativa dos parâmetros visto utilizarem dois valores estatísticos (limites de confiança) entre os quais se irá situar com certa probabilidade o verdadeiro valor do parâmetro a adquirir a um determinado nível de confiança. Podem ser unilaterais, especificando apenas o limite inferior ou superior, ou bilaterais, especificando os dois limites. Para a sua construção, define-se um estimador de parâmetro, descobre-se a distribuição e determina-se uma estimativa pontual do parâmetro. Existe uma variedade de intervalos de confiança consoante o que se pretende estimar, o que se conhece e a distribuição dos dados [8].

1.8.5 Teste de Hipóteses

Método da inferência estatística que permite concluir acerca da aceitação ou rejeição de uma hipótese feita sobre uma população. A hipótese referida é denominada de hipótese nula, H_0 , e contém sempre na sua formulação uma igualdade. Em oposição, surge a hipótese alternativa, H_1 , que como o

nome indica é uma alternativa à hipótese nula. Até evidência estatística contrária, é sempre assegurada a veracidade da hipótese nula. Associados a estas hipóteses, nascem os erros do tipo I e do tipo II em que o primeiro se relaciona com a rejeição da hipótese nula quando ela é verdadeira e o segundo se relaciona com a não rejeição da hipótese nula quando ela é falsa. Estes testes baseiam-se em distribuições amostrais e em intervalos de confiança [8].

1.8.5.1 Estatística de Teste da Média de Duas Amostras Emparelhadas

O teste t para amostras emparelhadas é um teste paramétrico utilizado para investigar se as diferenças existentes entre médias de determinada característica da qualidade relativamente a tratamentos de dois níveis são significativas. A razão para a popularidade deste tipo de teste prende-se com o Teorema do Limite Central que afirma que uma média de amostra aleatória suficientemente grande (na ordem dos 30) apresentará distribuição aproximadamente normal, independentemente da distribuição da variável em estudo [24].

Considerando n pares de observações emparelhadas de duas populações, cuja característica da qualidade é a mesma, é interessante saber se a média das diferenças entre valores do mesmo par é nula ou não. Como tal, designando-se D pela variável definida pela diferença de duas observações emparelhadas, o teste é definido pelas seguintes hipóteses [8]:

$$H_0 : \mu_D = 0$$

$$H_1 : \mu_D \neq 0$$

Os valores da variável D são determinados a partir das observações:

$$d_1 = x_{11} - x_{21} \quad \text{Equação 4}$$

$$d_2 = x_{12} - x_{22} \quad \text{Equação 5}$$

.

.

.

$$d_n = x_{1n} - x_{2n} \quad \text{Equação 6}$$

E com os mesmos calcula-se a média \bar{D} e variância S_D^2 :

$$\bar{D} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{n} \quad \text{Equação 7}$$

$$S_D^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{D})^2}{n - 1} \quad \text{Equação 8}$$

Assumindo que as duas populações são normais:

$$t_0 = \frac{\bar{D} - \mu_D}{\frac{S_D}{\sqrt{n}}} = \frac{\bar{D}}{\frac{S_D}{\sqrt{n}}}$$

Equação 9

A hipótese nula é rejeitada quando $|t_0| > t_{\frac{\alpha}{2}; n-1}$.

1.8.6 Desenho com Um Fator a Vários Níveis - ANOVA

A análise de variância consiste numa técnica estatística paramétrica que compara parâmetros de duas ou mais populações, possibilitando a repartição da variabilidade total dos dados experimentais pelas diferentes causadoras da variabilidade, determinando os componentes estatisticamente significativos. Esta técnica é indicada para análises com uma população superior a 30. Antes de efetuar este teste é necessário verificar alguns pressupostos importantes para funcionamento correto do algoritmo da análise, evitando assim que se perca robustez e validade. Os principais pressupostos referidos para utilização deste princípio passam por existência de amostras independentes que garantam a colheita aleatória de dados do espaço amostral, homogeneidade das variâncias entre os grupos contribuindo de maneira semelhante para a soma dos quadrados e os resíduos seguirem uma distribuição normal (média geral dos resíduos igual a 0). Para a construção de uma ANOVA são necessários vários passos representados na seguinte tabela:

Tabela 2 - Tabela para cálculo da ANOVA de um fator a vários níveis. Adaptada de [8]

Fonte de Variação	SS	g.l.	MS	F₀
Entre Tratamentos	SS _B	a-1	$\frac{SS_B}{a-1}$	$\frac{MS_B}{MS_W}$
Erro (interior)	SS _w	N-a	$\frac{SS_w}{N-a}$	-
Total	SS _T	N-1	-	-

Onde:

SS_B: Variação Entre os Níveis

SS_w: Variação Dentro dos Níveis

SS_T: Variação Total

N: Número de Observações

n: Número de Réplicas

a: Número de Níveis

A variação entre os níveis, SS_B , é dada pela soma ponderada dos quadrados das diferenças entre as médias dos níveis e a média global com um número de graus de liberdade de $a-1$ visto que o estudo é efetuado a a níveis. Pode ser representada por:

$$SS_B = \sum_{i=1}^a \frac{Y_{i.}^2}{n} - \frac{(Y_{..})^2}{N} \quad \text{Equação 10}$$

Onde $Y_{i.}$ é a soma das observações correspondentes ao nível i e $Y_{..}$ representa a soma das N observações sendo dados por:

$$Y_{i.} = \sum_{j=1}^n y_{ij} \quad \text{Equação 11}$$

$$Y_{..} = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n y_{ij} \quad \text{Equação 12}$$

Sendo que y_{ij} representa os valores de resposta obtidos durante a experimentação.

A variação dentro dos níveis, SS_W , pode ser designada por variação interior aos tratamentos, variação residual ou erro e é traduzida pela soma dos quadrados dos desvios das observações em relação às médias dos respetivos níveis a um número de graus de liberdade de $N-a$. Esta variação é representada por:

$$SS_W = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n (y_{ij} - \bar{Y}_{i.})^2 \quad \text{Equação 13}$$

Onde $\bar{Y}_{i.}$ representa a média correspondente às observações do nível i e pode ser reproduzido por:

$$\bar{Y}_{i.} = \sum_{j=1}^n \frac{y_{ij}}{n} \quad \text{Equação 14}$$

SS_W pode ser igualmente representado em função de SS_B e SS_T da seguinte forma:

$$SS_W = SS_T - SS_B \quad \text{Equação 15}$$

A variação total, SS_T , também denominada de Soma Total dos Desvios Quadráticos é a soma dos quadrados dos desvios de todas as observações em relação à média global. É dada pela seguinte expressão:

$$SS_T = n \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n y_{ij}^2 - \frac{(Y_{..})^2}{N}$$

Equação 16

No final desta análise, e de modo a concluir sobre a variabilidade dos dados, compara-se o valor da estatística de teste F_0 com um valor crítico da distribuição de Fischer, $F_{\alpha;(a-1);(N-a)g.l.}$ onde $(a-1)$ e $(N-a)$ são os graus de liberdade. Para casos em que o valor da estatística é superior ao valor crítico torna-se imprescindível rejeitar a hipótese nula abrindo nota de que existem diferenças significativas entre os níveis, isto é, existem diferenças significativas entre a variabilidade entre grupos e a variabilidade dentro dos grupos, sendo a primeira superior à segunda [26]. Este teste é sempre unilateral à direita visto que apenas se verifica se a variância MS_B é superior à variância MS_W , variâncias estas igualmente conhecidas por desvio quadrático médio.

1.9 Controlo

O controlo da qualidade iniciou-se em 1920 nos E.U.A., como resultado de avanços na tecnologia de medição e da aplicação industrial das cartas de controlo, desenvolvidas pelo Dr. Walter A. Shewart, da empresa de telefonia *Bell Telephone Laboratories* [35].

Shewart, pai do controlo estatístico da qualidade, reconhece que a indústria produz dados que podem ser analisados por técnicas estatísticas de modo a avaliar se o processo se encontra ou não dentro do controlo estatístico [36].

Este conceito pode ser definido como um conjunto de atividades que visam acrescentar valor a um produto através da transformação de *inputs* em *outputs* (Figura 1.6), ou pela ação de intervir no sistema para que ele se comporte constantemente da maneira requerida.

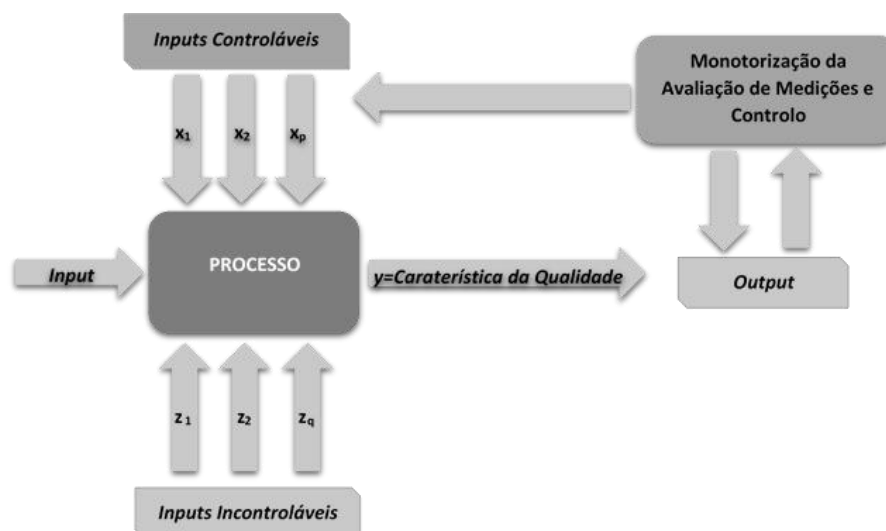


Figura 1.6 - Processo de produção com inputs e outputs. Adaptado de [7]

1.9.1 Controlo Estatístico da Qualidade

O controlo estatístico da qualidade é uma área da estatística que permite reduzir a variabilidade através de ferramentas que passam por aceitação de amostragem, controlo estatísticos de processos, análise de capacidade, desdobramento da função da qualidade e modo de falha e análise de efeitos.

A aceitação de amostras é muito usada na indústria para formulação de decisões relativamente a lotes de material produzido, quer na sua aceitação ou rejeição. Era uma técnica bastante cotada até 1980, ano em que Deming a referiu como técnica de tardios resultados, dispendiosa e ineficiente. Os métodos de controlo estatístico são empregados na monitorização da produção ao longo do tempo para revelar variações no seu desempenho [37].

A análise de capacidade visa avaliar se um processo é ou não capaz de se enquadrar nos limites de especificação para parâmetros de qualidade, limites tais impostos pelo cliente. Esta característica pode também determinar o desempenho de um sistema de medição.

O modo de falha e análise de efeitos é uma técnica soberana na deteção do local onde os problemas podem ocorrer e na priorização de possíveis problemas de acordo com o grau de severidade [5].

O seis *sigma* é uma ferramenta que permite assegurar o fabrico de produtos não defeituosos ao longo do melhoramento do processo. Muito utilizada na indústria, esta técnica nasce na Motorola [5].

1.9.2 Controlo Estatístico de Processos

O controlo estatístico de processos é um método estatístico usado por operadores, supervisores e gestores de modo a facilitar a gestão da qualidade e eliminar variações devidas a causas especiais. Tem como objetivo prevenir, em vez de identificar, a deterioração do produto ou processo, embora Xie e Goh (1999) defendam que abre portas para o melhoramento do processo. A maioria das técnicas de controlo estatístico de processos usadas para detetar variações assumem que as observações são livres de correlação. Contudo esta afirmação é frequentemente inválida na indústria [38].

A prevenção discutida anteriormente é feita através da deteção de situações provocadas por causas especiais, nomeadamente se os dados se encontrarem fora dos limites de controlo e se os pontos formarem padrões. Se o processo está a operar de acordo com estes limites encontra-se sob controlo estatístico, em situação inversa não [10]. Deste modo, são construídos gráficos de controlo estatístico de processos que representam a variabilidade de um processo ao longo do tempo, podendo revelar inconsistências e flutuações não naturais. Estas representações são usadas em muitas indústrias para melhorar a qualidade e reduzir os custos.

1.9.3 Cartas de Controle

Relacionam a medida de uma determinada qualidade do processo com o tempo ou número da amostra. Contêm uma linha central (limite central), que representa a média da qualidade referida quando o processo está sob controle, e duas linhas acima e abaixo da anterior (limite superior e inferior de especificação), que representam o intervalo no qual devem estar compreendidos os pontos para que o processo se encontre em controle. Caso os pontos se encontrem fora destes limites, causas especiais são responsáveis por este evento, tendo de ser eliminadas de imediato. É usual que mesmo que os pontos se encontrem dentro do intervalo exista uma situação de descontrolo, condição de uma tendência não aleatória dos pontos. Previamente à execução das cartas, é essencial tomar decisões acerca da dimensão da amostra, número de variáveis a medir, tempo entre amostras e limites de especificação [7].

Estes elementos podem ser conectados diretamente com o teste de hipóteses caso o eixo vertical de um gráfico represente a média da amostra e caso esses valores se encontrem dentro dos limites de especificação. Assim, o processo está sob controle e então é igual a um determinado valor μ_0 . Inversamente, $\mu_1 \neq \mu_0$. Deste modo, pode dizer-se que as cartas de controlo são testes de hipóteses acerca do processo estar ou não sob controlo estatístico visto que se os dados estiverem fora dos limites não se rejeita a hipótese nula. Contudo, os gráficos de controlo diferem do teste de hipóteses na medida em que estes requerem validação de hipóteses em áreas em que os gráficos são usados para detetar desvios de um estado assumido de controlo estatístico. Isto conduz a variações nos parâmetros do processo [7].

Muito utilizadas neste contexto, surgem em 1920 as cartas de Shewart, concebidas para testar a hipótese de que apenas existem causas comuns de variabilidade em oposição a causas especiais [5]. As causas comuns fazem parte de um processo estável e possibilitam a modificação do processo caso sejam removidas. Se a característica de qualidade se mantiver estável ao longo do tempo, mesmo na presença de flutuações, o processo encontra-se sob controlo estatístico. As flutuações nesta situação podem ser provocadas pela escolha de equipamento, agendamento de manutenção ou precisão da operação que resulta do desenho do processo. As causas especiais resultam num processo fora de controlo estatístico em que houve uma ou mais mudanças fundamentais que alteraram o controlo do processo. Assim, é necessário aplicar medidas corretivas que irão reduzir a variabilidade e melhorar a qualidade [37].

Definem-se como limites de Shewart:

$$LSC = \mu_w + L \times \sigma_w \quad \text{Equação 17}$$

$$L = \mu_w \quad \text{Equação 18}$$

$$LIC = \mu_w - L \times \sigma_w$$

Equação 19

Em que,

w : amostra, que mede a característica da qualidade de interesse

μ_w : média

σ_w : desvio padrão

L : distância dos limites de especificação ao limite central

O intervalo de confiança é de $\bar{x} \pm 3\sigma_w$.

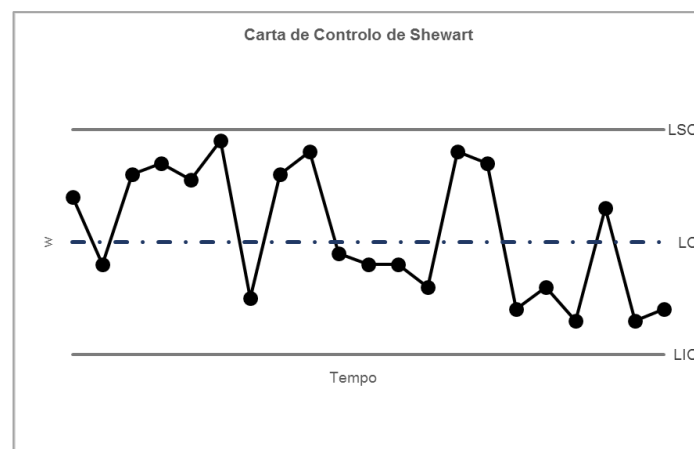


Figura 1.7 - Carta de controle de Shewart

Supondo que w é normalmente distribuída, a probabilidade de um qualquer ponto se situar entre os limites de controlo é de 99,73%. Sempre que um ponto se situar fora dos limites de controlo, assume-se que tal é devido a causas especiais, ou seja, considera-se que esse ponto não pertence à distribuição da estatística que se está a controlar. Como tal, existe um risco α igual a 0,27% de um ponto ainda pertencente à distribuição de w situar-se fora dos limites de controlo, tornando-se num erro do tipo I e originando um falso alarme [8].

Para conseguir desenhar uma carta de controlo é necessário passar por duas fases, uma de análise retrospectiva e outra de monitorização do processo.

Na primeira fase, recolhe-se um conjunto de dados que posteriormente confirmam que o processo está sob controlo estatístico e que auxiliam nos cálculos dos limites de especificação da Fase II. Este cálculo pode tornar-se complicado visto que as mudanças de distribuição distorcem os parâmetros do processo, mascarando as variações. O problema relacionado com esta fase prende-se com a análise de médias ser frequentemente negligenciada.

Na segunda fase testa-se se o processo se encontra dentro do controlo através das cartas e avalia-se a *performance* estatística que é medida pela probabilidade do sinal quando apenas se considera

uma carta de Shewart ou algum número de amostras requeridas até ao sinal de fora do controlo se ativar (do inglês, *Average Run Length* – ARL). O ARL é usualmente utilizado para medir o desempenho do processo mesmo que a distribuição esteja deslocada para a direita. A maior parte do controlo por carta é feito nesta fase [8].

O ARL é o número médio de pontos representados numa carta de controlo antes de um ponto indicar uma situação fora de controlo, ou seja, de não pertencer ao intervalo definido pelos limites. Avalia o desempenho das cartas e é desejável que o seu valor seja o maior possível quando o processo se encontra sob controlo estatístico (minimizando o número de falsos alarmes) e o menor possível quando se encontra fora de controlo (apresentando maior rapidez na deteção de alterações no parâmetro do processo). A carta que apresente em simultâneo o maior valor de $ARL_{em\ controlo}$ e o menor valor de $ARL_{fora\ de\ controlo}$ deve ser selecionada como a mais eficaz para o caso em estudo.

No caso das cartas de Shewart e para um processo em que as observações são independentes, o comprimento da sequência de pontos (do inglês, *run length*) segue uma distribuição geométrica. Nestas condições, $\alpha=0,0027$, a probabilidade de cometer um erro do tipo I, representa a probabilidade de um ponto exceder os limites de controlo [8].

$$ARL_{em\ controlo} = \frac{1}{\alpha}$$
Equação 20

Admitindo a suposição anterior para as cartas de Shewart, $ARL_{em\ controlo}$ é igual a 370. Sendo o desvio padrão dado por $\frac{\sqrt{1-\alpha}}{\alpha}$, e substituindo-se pelo valor de α referido, conclui-se que o desvio padrão é aproximadamente igual à média.

Para o caso de β , toma-se este valor como a probabilidade de se cometer um erro do tipo II.

$$ARL_{fora\ do\ controlo} = \frac{1}{1 - \beta}$$
Equação 21

Sendo o desvio padrão dado por $\frac{\sqrt{\beta}}{1-\beta}$.

Relativamente a vantagens, as cartas de controlo apresentam relativa simplicidade, um comportamento previsível se o processo se encontrar sob controlo, possibilidade de utilização em processos de melhoria da qualidade, criam uma linguagem comum, distinguem necessidades de ação imediata da ação planeada a médio prazo, dão ênfase a situações em que uma ação corretiva é necessária, os padrões nelas presentes podem indicar as causas do problema e sugerir correções, estimam a capacidade do processo e efetuam melhoria da qualidade.

As cartas de controlo podem dividir-se em duas categorias: cartas de controlo de variáveis e cartas de controlo de atributos.

As cartas de controlo de variáveis apresentam o intuito de acompanhar as características da qualidade que são expressas em escalas quantitativas e contínuas, ao contrário das cartas de atributos, cujas características são discretas, e provenientes de escalas nominais e ordinais.

As cartas de atributos baseiam-se em critérios de conforme e não conforme ou contagem de defeitos e são mais adequadas para informações globais do processo ao invés de avaliação de características isoladas.

Visto que no capítulo seguinte se vão analisar características individuais numa escala contínua para efetuar a validação do processo, o foco vai para as cartas de controlo de variáveis.

1.9.3.1 Cartas de Controlo de Variáveis

A característica da qualidade destas cartas pode ser medida e expressa como um número numa escala de medida contínua. Neste caso, é útil descrever a característica da qualidade com uma medida de tendência central e de variabilidade. O controlo da variabilidade é feito através da medida do desvio padrão e da média. Estes elementos são úteis na seleção do tamanho da amostra e consideram sempre que a característica da qualidade segue uma distribuição normal [7]. Dado a dispersão da população não depender unicamente da tendência central, é requerida a construção de duas cartas de controlo em simultâneo, uma para o controlo do parâmetro de localização e outra para a dispersão da população [6].

As cartas mais importantes existentes dentro desta categoria são a média e amplitude, média e desvio padrão, mediana e amplitude e observações individuais e amplitudes móveis.

As cartas de controlo da média e amplitude são utilizadas para controlar a tendência central e variabilidade de determinada característica da qualidade. Este tipo de cartas adequa-se para dimensões de amostra inferior a dez e são aplicáveis no controlo, mediante características como amplitude dos valores dos subgrupos não ser nula e interrupção dos equipamentos, para recolha de resultados feita de tal forma que não prejudique a qualidade do produto.

As cartas da média e desvio padrão podem aplicar-se quando os tamanhos de amostra são elevados e variáveis ($n > 10/12$) e apresentam-se vantajosas em processos e produtos com características que são mensuráveis numa escala contínua, na recolha de informação sobre variáveis contínuas que apresentam menos dados, resultando em tempos de deteção de problemas e respetiva resolução maiores, originando produto menos conforme e observação do comportamento global do processo permitindo busca de soluções que melhorem a qualidade e desempenho do processo [8, 11].

As cartas da mediana e amplitude utilizam-se como alternativa às cartas da média e amplitude, com a mesma dimensão amostral. Requerem amostras com número ímpar de observações para determinar de forma mais facilitada a mediana, sendo a dimensão a mesma para todas as amostras. Como vantagens destaca-se a facilidade na determinação da mediana e amplitude e a visualização da dispersão com o tempo [8].

As cartas de controlo de observações individuais e amplitudes móveis focam-se em amostras com apenas uma observação individual ($n=1$) e são fulcrais quando se está na presença de um teste destrutivo, de medições dispendiosas, de recolha de apenas uma amostra e existência de sistemas de medição computadorizados. Para inverter a impraticabilidade das observações individuais em calcular uma estatística que informe acerca da dispersão do processo, recorrem-se a amplitudes móveis que se baseiam em observações consecutivas [8]. Estas cartas são bastante utilizadas para processos químicos onde o controlo é feito através da análise de determinados parâmetros de uma amostra, como pH ou viscosidade [39]. Necessitam de dados provenientes de populações com distribuição normal.

Estas cartas são as utilizadas pela empresa visto que se pretende analisar o comportamento de uma amostra univariada ao longo do tempo.

1.9.3.1.1 Carta de controlo de Observações Individuais e Amplitudes Móveis

As amplitudes referidas começam a ser calculadas pela diferença de dois valores de observações individuais dados por [8]:

$$|X_2 - X_1|, |X_3 - X_2|, \dots, |X_m - X_{m-1}| \quad \text{Equação 22}$$

A linha central da carta das observações individuais é dada pela média dos valores da variável

$$LC_X = \bar{X} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m X_i \quad \text{Equação 23}$$

Sendo a linha central da carta de amplitudes móveis dada por:

$$LC_{MR} = \overline{MR} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m MR_i \quad \text{Equação 24}$$

Os limites de controlo destas cartas tornam-se então:

$$LSC_X = \bar{X} + 3\sigma_X = \bar{X} + 3 \frac{\overline{MR}}{d_2} \quad \text{Equação 25}$$

$$LIC_X = \bar{X} + 3\sigma_X = \bar{X} - 3 \frac{\overline{MR}}{d_2}$$

Equação 26

$$LSC_{MR} = D_4 \overline{MR}$$

Equação 27

$$LIC_{MR} = D_3 \overline{MR}$$

Equação 28

Onde σ_X pode ser representado por $\frac{\overline{MR}}{d_2}$ quando não são conhecidos os parâmetros do processo.

Os valores de d_2 , D_4 e D_3 apresentam-se no Anexo A e são retirados da tabela consoante a dimensão de amostra igual ao número de observações usada para calcular cada amplitude móvel.

1.9.4 Capacidade

A capacidade de um processo é um método eficiente para examinar a habilidade deste produzir elementos dentro das especificações. Este método ganha rápido reconhecimento devido ao aumento de qualidade do sistema QS9000 onde é necessário este tipo de estudo. As descobertas provenientes do uso deste parâmetro requerem ajuste por parte de outro método de controlo estatístico como o CEP ou DOE. Estudos de capacidade feitos por Motorcu e Gullu (2005) demonstram que a ferramenta mecânica, a capacidade do processo e a estabilidade da produção foram avaliados e são passos necessários para diminuir a má qualidade de produção. O gráfico contém uma curva normal sobreposta com um histograma de dados, seguida de várias estatísticas. Pode ser útil na medição da reprodutibilidade do processo [5].

1.9.4.1 Índices de Capacidade

Estes índices possibilitam a avaliação do processo em termos de comportamento, isto é, se o processo está a produzir de acordo com a especificação. Existem três categorias de índices de capacidade: C_p , de primeira geração, C_{pk} e C_{pm} , de segunda geração, e C_{pmk} , de terceira geração [8].

C_p é designado por índice de capacidade potencial que, de maneira geral, é considerado como tendo o valor 1,33, valor apreciado para processos bilaterais. É então dado pela seguinte equação onde LSE é o limite superior de especificação, LIE é o limite inferior de especificação e σ é o desvio padrão.

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma}$$

Equação 29

A variação aceitável para o processo é de 6σ significando que 99,73% dos valores de determinada característica estão compreendidos entre $\mu \pm 3\sigma$, sendo μ a média do processo. Esta torna-se a razão pela qual esse valor se apresenta em denominador no C_p .

Devido a produção de material não conforme com o processo centrado, a média encontra-se deslocada do centro, provocando a aparição de outros indicadores de desempenho do processo tais como o C_{pk} e C_{pm} .

O C_{pk} toma como importante a dispersão bem como a localização da média, sendo definido como:

$$C_{pk} = \min \left((C_{pk})_I, (C_{pk})_S \right) \quad \text{Equação 30}$$

$$(C_{pk})_I = \frac{\mu - LIE}{3\sigma} \quad \text{Equação 31}$$

$$(C_{pk})_S = \frac{LSE - \mu}{3\sigma} \quad \text{Equação 32}$$

Tornando o processo capaz caso $C_{pk} \geq 1,33$ e centrado caso $(C_{pk})_I = (C_{pk})_S$. Para especificações unilaterais, o processo é capaz quando $C_{pk} \geq 1,25$.

O C_{pm} apresenta o mesmo princípio de C_p sendo que se considera no intervalo de tolerância natural do processo o desvio da média relativamente ao valor nominal T da característica, definindo-se da seguinte forma:

$$C_{pm} = \frac{LSE - LIE}{6\sqrt{\sigma^2 + (\mu - T)^2}} \quad \text{Equação 33}$$

O C_{pmk} é análogo ao C_{pk} , mas considera no intervalo da tolerância natural do processo o desvio da média relativamente ao valor nominal, tal como em C_{pm} . Como tal, é definido por:

$$C_{pmk} = \frac{\min(LSE - \mu, \mu - LIE)}{3\sqrt{\sigma^2 + (\mu - T)^2}} \quad \text{Equação 34}$$

2. Metodologia

2.1 Validação da Operação de Mistura no Misturador NC 101 para Composto A

O Misturador NC 101 é um misturador bicónico com estrutura em ferro e corpo em aço inox, com capacidade de 6600 L, que apresenta como função a mistura de componentes e de lotes de produto final de Composto A. A validação da operação de mistura vai permitir analisar o desempenho do equipamento em relação ao estado de homogeneidade do produto, sendo realizada de acordo com o tempo de mistura dos componentes, sessenta minutos. É de realçar que cada componente provém de operações anteriores de secagem e peneiração, conferindo-lhes certo grau de homogeneidade. Assim, misturando todos os componentes para formar um lote, combina-se sempre igual com igual, sendo o que se encontra no misturador um produto bastante homogêneo à partida.

Para iniciar esta validação, tem-se como primeiro passo a avaliação do desempenho do misturador. Esta característica é medida com base na comparação das gamas de trabalho do equipamento durante a mistura com as gamas de trabalho ótimas. As gamas de trabalho ótimas são de 1/3 do volume máximo do misturador (33,3%) a 2/3 do volume máximo do misturador (66,6%). As gamas de trabalho do equipamento são obtidas de acordo com a capacidade máxima útil do misturador e as cargas nele efetuadas.

Como segundo passo está a recolha de amostras relativa a um lote do interior do misturador, após os referidos sessenta minutos. De modo a garantir que a amostra recolhida é representativa da população que se deseja avaliar, são recolhidas amostras de dez pontos distintos do misturador, com diferentes ângulos ou posições do amostrador e a dois níveis (Fig. 2.1), em duplicado, perfazendo um total de vinte amostras a analisar pelo CQ. Estas vinte amostras são analisadas de acordo com dois parâmetros, o parâmetro 1 e o parâmetro 2, visto se considerar serem representativos do grau de mistura.

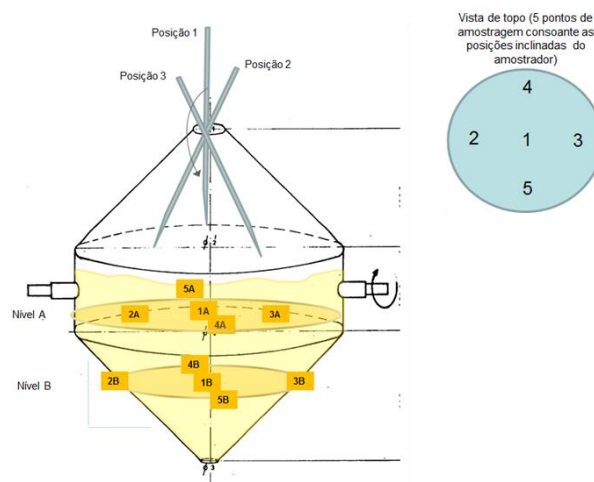


Figura 2.1 - Posições e níveis de amostragem do misturador

Por último, é fulcral o tratamento de resultados do parâmetro 1 e parâmetro 2. Deve-se tratar os lotes em separado visto que não se pretende analisar a variabilidade entre lotes à entrada do misturador mas sim à saída. Para utilização de dados de todos os lotes para análise é necessário proceder à normalização dos mesmos, sendo esta análise importante na verificação das semelhanças entre gamas operatórias distintas. É essencial que, após a compilação dos dados, se considerem valores médios entre os duplicados, com critério de aceitação entre si de 5% (no máximo). Para cada lote é efetuado o teste de hipóteses por ANOVA fator único para a variável posição e, em caso de aceitação do teste de hipóteses, confirma-se que não existem diferenças significativas no fator em análise. Caso contrário, efetua-se uma investigação ao desvio colocando o tempo de mistura em destaque. É de igual forma realizado o teste *t* da média de duas amostras emparelhadas, que irá comparar as semelhanças dos resultados para os dois níveis e para os duplicados dos pontos coordenados. Como no caso da ANOVA, caso o teste de hipóteses seja verdadeiro, existirão semelhanças estatísticas entre os resultados. É relevante referir que ambos os testes se apoiam em suposições de distribuição normal dos dados, tornando-se importante a aplicação do teste de normalidade de Anderson-Darling, cujo teste de hipóteses aceite implica a normalidade dos dados. É efetuada uma análise ao desvio padrão relativo (%RSD) que deve ser aplicado de forma cuidadosa aquando da existência de semelhanças entre a ordem de grandeza da variabilidade e a ordem de grandeza do parâmetro em medição (pelo menos 10%). Este parâmetro tem como critérios ser inferior a 5% para a variação conjunta dos resultados do parâmetro 1 nos diferentes níveis e de ser inferior a 10% para a variação conjunta dos resultados do parâmetro 2. Um outro parâmetro em questão é o desvio entre o valor teórico da mistura e o resultado obtido que deve ser inferior a 2,5%.

2.2 Revalidação do Processo de Produção de Composto A

O objetivo de uma revalidação passa pela observação de todo o processo de produção do Composto A, baseando-se em especificações da empresa, chamadas de especificação CIPAN, e especificações da farmacopeia que, no caso deste produto, são da farmacopeia britânica (BP – *British*

Pharmacopeia) e pela confirmação do processo conseguir produzir um produto conforme. Este procedimento é efetuado em consequência da validação de amostragem.

A validação de processos é concorrente e requer a presença de três lotes componentes consecutivos como requisito, sendo a identificação dos lotes de validação efetuada de acordo com o plano de produção.

Como pontos fulcrais a tocar nesta validação nascem a rastreabilidade das matérias-primas e dos equipamentos usados na produção, os resultados de monitorização usados na produção, dos parâmetros críticos do processo, dos lotes de produto intermediário e de produto final e cálculo de rendimentos.

Passa-se de igual forma por uma análise estatística simples que compila o número de resultados, média, desvio padrão, máximo, mínimo e número de resultados fora de especificação, CIPAN e BP. Esta análise permite compreender se todos os lotes componentes se encontram dentro de especificação e se podem ser considerados aptos para venda. A acrescentar a esta análise, é importante o cálculo do desvio padrão relativo, para verificação da homogeneidade, dado pela fórmula:

$$RSD = \frac{S_x}{\bar{x}} \times 100 (\%)$$

Equação 35

Onde,

$$S_x = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Equação 36

Quaisquer desvios ao processo apresentam a necessidade de ser reportados, justificados e analisados e se houver investigação associada que conclua que a causa é pontual, o lote pode ser substituído pelo subsequente.

Para que se considere um processo validado devem-se considerar como critérios todos os equipamentos de produção estarem qualificados, parâmetros críticos do processo estarem dentro de gamas definidas, resultados de monitorização *in-process* cumprirem as especificações aplicáveis, lotes de produto intermediário cumprirem as especificações bem como componentes e lotes de produto final, existência de dados de suporte para o prazo de validade definido (neste caso quatro anos), estar aprovada e concluída a validação de limpezas da instalação de produção, estarem validados todos os métodos analíticos de especificação CIPAN necessários à aprovação de lote final e por fim estar caracterizado o perfil de impurezas do produto.

As situações de revalidação prendem-se com alterações maiores ao processo, matérias-primas, equipamento, condições operatórias e presença de percentagens anuais de reproprocessamento de mais de 10% em produções em rotina.

O processo de produção de Composto A, demonstrado em etapas na Fig. 2.2, é traduzido pela conversão de Composto A1 em Composto A. As matérias-primas utilizadas na produção de Composto A, encontram-se no Anexo B, acompanhadas dos fornecedores e fabricantes. Os equipamentos utilizados na produção deste composto encontram-se igualmente no Anexo C e a sua qualificação é efetuada no Anexo D. A estratégia de qualificação do desempenho atende ao risco associado aos equipamentos. No caso dos mais críticos foi feita qualificação individualizada. Para os restantes, foi avaliado o seu desempenho na produção dos lotes de validação do processo, sendo que ao não apresentarem desvios e o seu desempenho se demonstrar adequado, serão considerados qualificados.



Figura 2.2 - Esquema do processo de produção de Componente A

Os parâmetros críticos do processo estão presentes na dissolução, filtração e precipitação e podem encontrar-se sumarizados no Anexo E.

Em termos de rendimento global do processo, é dado pela equação 36.

$$\eta_G = \frac{PVO}{PVP} \times 100 (\%) \quad \text{Equação 36}$$

Onde,

PVO: Peso Vendável Obtido

PVP: Peso Vendável de Partida

Para conseguir efetuar a validação é indispensável a recolha de amostras de rotina que se distinguem entre monitorização, referente à recolha de resultados analíticos para conhecimento e determinação do fim da operação e eventuais ajustes de condições operatórias no passo seguinte, e controlo, que se refere à recolha de resultados analíticos usados para aprovação ou rejeição do produto. Estes dois parâmetros caracterizam o plano de amostragem que se encontra no Anexo F.

Em termos de especificação de componentes e lotes de produto final, é necessário ser cumprida nos parâmetros em Anexo G.

2.3 Revisão Anual de Produto

A revisão anual de produto é utilizada para ter uma ideia acerca da qualidade do produto produzido no ano em avaliação.

Em primeiro lugar é necessário olhar para as quantidades produzidas e calcular um rendimento expectável do processo, apresentando os resultados com estatística simplificada (média, desvio padrão, mínimo, máximo e pontos fora do limite de especificação). Seguidamente avalia-se estatisticamente os dados recolhidos de análises de lotes e componentes, onde os resultados dos lotes sofrem análise simplificada, tal como os rendimentos, e os componentes são submetidos a cartas de controlo de variáveis, as cartas de amplitudes móveis e as cartas de observações individuais, com limites de controlo a 3σ , e a cálculos de capacidade. As cartas são aplicadas para os componentes não só por estes se encontrarem em maior quantidade, mas por os lotes resultarem de homogeneização de componentes, não demonstrando a real variabilidade do processo. Este procedimento é efetuado para amostras com tamanho de 25 a 30. O cálculo de capacidade referido foca-se sobretudo em índices de capacidade como o índice de capacidade potencial, C_p , o índice de capacidade do processo, C_{pk} (mínimo e máximo) e o índice de razão de capacidade, \widehat{C}_r , dado pela fórmula:

$$\widehat{C}_r = \frac{1}{\widehat{C}_p} \times 100 (\%) \quad \text{Equação 37}$$

Onde \widehat{C}_p é o índice de capacidade potencial, C_p

Os índices de capacidade de potencial e de capacidade do processo necessitam de ser iguais ou superiores à unidade para que a especificação definida seja satisfeita e 99,97% dos pontos se encontrem dentro dos limites de especificação. Em casos em que estes valores sejam iguais ou superiores a 1,33, garante-se com facilidade o cumprimento da especificação. Para valores inferiores a um, existe probabilidade de valores se encontrarem fora de especificação, não abonando a favor do cumprimento da especificação.

Para garantir o sucesso do processo, a taxa de rejeitados deverá ser inferior a 10% e todas as alterações maiores têm de ser documentadas. Caso isto não se verifique o processo necessita de revalidação e, no caso da taxa de rejeitados, é igualmente importante atuar sobre o processo e introduzir alterações.

Para que o processo se encontre sob controlo é essencial que todos os componentes obedeçam à especificação requerida para cada produto. A especificação para cada produto encontra-se nos Anexos G, I, J e K.

De igual interesse para esta revisão é a ocorrência de:

- Reclamações, devoluções ou recolha de lotes
- Alterações
 - Processo
 - Equipamento ou instalações
 - Especificações de matérias-primas
 - Especificações do produto
 - Métodos analíticos
- Investigações
 - Resultados fora de especificação
 - Reprocessamento
 - Investigação ao produto
 - Desvios na produção
 - Lotes rejeitados

Em viabilidade de ocorrer qualquer uma destas situações é necessária a sua documentação no APR.

3. Tratamento de Resultados

3.1. Validação da Operação de Mistura no Misturador NC 101 para Composto A

Para proceder à avaliação do desempenho do misturador é primordial calcular a capacidade máxima útil do misturador. Esta capacidade calcula-se com base no volume do equipamento e nas densidades médias livre e batida do produto. Os dados das densidades foram retirados dos componentes produzidos em 2013, tornando-se o valor médio de densidade livre do produto $0,57 \text{ kg/m}^3$ e o valor médio para a densidade batida do produto $0,70 \text{ kg/m}^3$. Visto que o produto vai sofrer batidas dentro do equipamento há necessidade de ponderar um valor médio das densidades anteriores que perfaz um total de $0,63 \text{ kg/m}^3$ de densidade média. Após descarregamento e ensacamento do produto, torna-se útil definir uma densidade não batida, consequente da descarga livre do produto. É retirado de igual modo de componentes de 2013 e apresenta o valor de $0,57 \text{ kg/m}^3$. Após recolha da densidade média ponderada do produto consegue-se obter a capacidade máxima útil que neste caso será de 4175 kg. As aproximações anteriores apenas são válidas dentro das gamas aproximadas e da amplitude pretendida, 33,3% e 66,6%.

A gama de trabalho baseia-se no valor anterior e nas quantidades introduzidas no equipamento para proceder à mistura gerando a gama presente na tabela 3.1.

Tabela 3.1 - Cálculos da gama de trabalho utilizada no misturador

Cargas efetuadas (média aprox. em kg)			Gama (%)
Mínimo (mistura do componente)	90,0	171,0	4
Máximo (mistura do lote final)	600,0		14

Pela observação da tabela, pode-se verificar que a gama de trabalho se situou entre os 4% e os 14%. É de salientar que a gama máxima de trabalho efetivamente utilizada foi de 14% porque foi realizada a mistura de lote neste equipamento. Este valor está bastante abaixo da gama ótima de trabalho de 33,3% e de 66,6% já referida. No entanto, trabalhar abaixo da gama ótima não comprometeu a mistura, resultando num produto homogéneo.

Como já referido, no tratamento estatístico avaliam-se dois parâmetros, o parâmetro 1 e o parâmetro 2, utilizando o teste *t* da diferença da média de duas amostras emparelhadas e ANOVA a um fator. As tabelas com os dados para o cálculo dos dois testes anteriores encontram-se nos Apêndices C, D, E e F.

Em primeiro lugar, é vital verificar a normalidade dos dados utilizando o teste de Anderson-Darling, visto que os testes referidos requerem distribuição normal dos dados. Os resultados encontram-se nos Apêndices A e B.

Após ordenar os dados do parâmetro 1 e do parâmetro 2 e aplicar a fórmula da estatística de teste verifica-se que:

Tabela 3.2 - Valores estatísticos do teste de Anderson-Darling para Parâmetro 1 e Parâmetro 2

Estatística de Teste	Parâmetro 1	Parâmetro 2
A ²	0,61	0,59

Ao comparar os dois resultados da tabela 3.2 com o valor crítico presente no capítulo anterior, 0,752, correspondente a um nível de significância de 5%, verifica-se que ambos são inferiores ao mesmo, confirmando a premissa de normalidade dos dados. Pode-se então prosseguir para a aplicação dos testes referidos.

Utilizando como ferramenta de apoio o *Excel*, é gerada a tabela do teste *t* para parâmetro 1 e parâmetro 2 que se pode consultar nos Anexos N e O. São retirados os valores da estatística de teste e o valor crítico e expostos na tabela 3.3:

Tabela 3.3 - Valores estatísticos do teste *t* para Parâmetro 1 e Parâmetro 2

	Parâmetro 1	Parâmetro 2
Estatística de Teste	-2,256	-1,007
Valor Crítico	2,262	

Aqui se constata que, para o parâmetro 1, a estatística de teste em módulo, 2,256, em comparação ao valor crítico, 2,262, é inferior confirmando a veracidade da hipótese nula que se referia à diferença das médias dos dois níveis serem iguais a zero. Como tal, não existem diferenças estatísticas significativas entre os níveis em estudo. Do mesmo modo, o valor da estatística de teste para o parâmetro 2 relativa ao valor crítico é menor em módulo, permitindo concluir que ambos os parâmetros não rejeitam a hipótese nula e, como tal, possibilitam a afirmação da existência de similitudes entre os níveis em estudo.

Utilizado para verificar a variabilidade dos dados, o teste de ANOVA a um fator foi igualmente efetuado com o apoio do *Excel*, tendo sido geradas as tabelas em Anexo P e Q, e a sua análise exposta na tabela seguinte. É de salientar que um dos duplicados no parâmetro 2 apresenta um valor superior a 5%, ultrapassando o critério definido pela empresa. Como tal, efetuam-se os cálculos da ANOVA sem contabilizar o valor mais discrepante dos resultados.

Tabela 3.4 - Valores estatísticos do teste ANOVA um fator para Parâmetro 1 e Parâmetro 2

	Parâmetro 1	Parâmetro 2
Estatística de Teste	5,11	0,34
Valor Crítico	5,32	

Pela análise da tabela, observa-se que o valor crítico é superior ao valor da estatística de teste em ambos os casos. Isto implica diretamente que a variância dentro dos grupos seja superior à entre os grupos. Como tal, não existem diferenças significativas entre os níveis, tornando pertinente aceitar a hipótese nula e concluir que não existe variância entre os níveis.

Focando agora os desvios, denota-se o cumprimento dos requisitos citados no capítulo anterior pela observação da tabela 3.5.

Tabela 3.5 - Verificação do cumprimento dos critérios para validação da operação de mistura

Parâmetro 1					
LOTES	Núm. Amostras	CRITÉRIO 1	CRITÉRIO 2	CRITÉRIO 3	CRITÉRIO 4
		%RSD < 5%	Desv. <2,5%	ANOVA	EMPARELH.
001	2 x 10	0,56 %	1,24 %	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Parâmetro 2					
LOTES	Núm. Amostras	CRITÉRIO 1	CRITÉRIO 2	CRITÉRIO 3	CRITÉRIO 4
		%RSD < 10%	Desv. <2,5%	ANOVA	EMPARELH.
001	2 x 10	1,10 %	0,61 %	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Após análise de todos os critérios acima referidos conclui-se que a operação de mistura e o desempenho do misturador não foram comprometidos, dando origem a uma operação validada.

3.2. Revalidação do Processo de Componente A

É importante focar nesta revalidação o cumprimento da especificação para parâmetros críticos e dados do processo. Deste modo, procede-se a uma análise estatística simplificada, visto que a quantidade de lotes existente não permite a aplicação de métodos estatísticos mais elaborados como as cartas de controlo (necessário pelo menos dez lotes para elaboração das mesmas).

O cumprimento dos parâmetros críticos é fulcral para garantir a produção de um produto conforme. Assim, analisa-se de uma forma simplificada estes requisitos na tabela 3.6, estando presente em Anexo R os dados utilizados para o cálculo.

Tabela 3.6 - Parâmetros críticos do processo de Componente A

Lotes	Parâmetro 3	Parâmetro 4	Parâmetro 5	Parâmetro 6	Parâmetro 7	Parâmetro 8	
Nº de Resultados	4	-	4	-	4	4	4
Média	9,4	-	21,4	-	8,3	21,9	22,7
Desvio Padrão	0,06	-	0,90	-	0,05	1,17	1,05
Máximo	9,4	-	22,4	-	8,4	23,2	23,9
Mínimo	9,3	-	20,4	-	8,3	20,4	21,4
Pontos Fora LE	0	0	0	0	0	0	0

É possível verificar que todos os parâmetros se encontram dentro de especificação visto não existirem pontos fora do limite de especificação.

Após este passo importante aplica-se a mesma consideração estatística para o rendimento do processo, cujos cálculos se encontram no Apêndice G. O rendimento não apresenta propriamente parâmetros de especificação mas sim resultados expectáveis que podem ser encontrados no Anexo S. Pela visualização da tabela do anexo, conclui-se que todos os componentes se encontram dentro dos critérios desejados.

O tratamento estatístico é efetuado para lotes e componentes e os dados representados nos Anexos T, U, V e W. No Anexo S, consegue-se denotar que todos os critérios são cumpridos. Apresentado posteriormente encontra-se a análise dos componentes em situações *in-process*, rotina e validação.

Tabela 3.7 – Componente in-process

Componente	Parâmetro 2	
Nº de Resultados	4	3
Média	12,2	11,6
Desvio Padrão	1,12	1,46
Máximo	13,5	12,9
Mínimo	11	10
Pontos Fora LE	0	0

Tabela 3.8 - Componente em rotina

Componente	Parâmetro 9	Parâmetro 10	Parâmetro 1	Parâmetro 11	Parâmetro 2	Parâmetro 12
Nº de Resultados	4	-	4	4	4	-
Média	0,20	-	95,8	3,98	11,7	-
Desvio Padrão	0,022	-	1,18	0,029	0,05	-
Máximo	0,23	-	97,4	4,01	11,7	-
Mínimo	0,18	-	94,6	3,94	11,6	-
Pontos Fora LE	0	0	0	0	0	-

Tabela 3.9 - Componente em validação

Componente	Parâmetro 13	Parâmetro 14	Parâmetro 15			Parâmetro 16	Parâmetro 17
Nº de Resultados	-	-	-	-	-	4	4
Média	-	-	-	-	-	-199,5	0,56
Desvio Padrão	-	-	-	-	-	3,1	0,005
Máximo	-	-	-	-	-	-202	0,57
Mínimo	-	-	-	-	-	-195	0,56
Pontos Fora LE	-	-	-	-	-	0	0

Após análise estatística dos componentes, verifica-se a inexistência de resultados fora de especificação.

Dando por terminada a análise aos tópicos requeridos pela metodologia, conclui-se que o processo se encontra validado.

3.3. Revisão Anual de Produto

3.3.1. Componente A

O processo de produção deste componente consiste em converter o Componente A1 em Componente A. A revisão do componente A, efetuada para o ano de 2013, 2014 e 2015, passa por uma análise estatística simplificada presente nas tabelas subsequentes, sendo que os dados dos lotes e componentes se encontram compilados em Anexo AA, AB e AC.

Tabela 3.10 – Especificação BP para lotes

Lote	Parâmetro 2	Parâmetro 9	Parâmetro 10	Parâmetro 17
Nº de Resultados	2	2	2	2
Média	11,7	0,13	0,07	0,57
Desvio Padrão	0,14	0,014	0,021	0,00
Máximo	11,8	0,14	0,08	0,57
Mínimo	11,6	0,12	0,05	0,57
Pontos Fora LE	0	0	0	0

Tabela 3.11 - Especificação BP para lotes (cont.)

Lote	Parâmetro 12	Parâmetro 16	Parâmetro 1	Parâmetro 11
Nº de Resultados	2	2	2	2
Média	7,1	-201	95,3	3,97
Desvio Padrão	0,071	1,41	2,19	0,04
Máximo	7,1	-202	96,8	4
Mínimo	7,0	-200	93,7	3,94
Pontos Fora LE	0	0	0	0

Tabela 3.12 – Especificação CIPAN para lotes

Lote	Parâmetro 18	Parâmetro 19	Parâmetro 20	Parâmetro 21	Parâmetro 22
Nº de Resultados	2	2	2	2	2
Média	864	836	947	2,5	303
Desvio Padrão	89,8	63,6	70,0	0,0	428
Máximo	927	881	996	2,5	605
Mínimo	800	791	897	2,5	0
Pontos Fora LE	0	0	0	0	0

Tabela 3.13 - Especificação para componentes

Componente	Parâmetro 2	Parâmetro 9	Parâmetro 10	Parâmetro 17
Nº de Resultados	8	8	8	8
Média	11,45	0,15	0,08	0,56
Desvio Padrão	0,588	0,053	0,016	0,005
Máximo	11,7	0,23	0,12	0,57
Mínimo	10,0	0,07	0,07	0,56
Pontos Fora LE	0	0	0	0

Tabela 3.14 - Especificação para componentes (cont.)

Componente	Parâmetro 12	Parâmetro 16	Parâmetro 1	Parâmetro 11
Nº de Resultados	8	8	8	8
Média	7,2	-200	95,2	4,00
Desvio Padrão	0,164	3,11	1,22	0,074
Máximo	7,3	-202	97,4	4,17
Mínimo	6,9	-195	93,0	3,94
Pontos Fora LE	0	0	0	0

Tabela 3.15 - Especificação para componentes (cont.)

Componente	Parâmetro 22	Parâmetro 13	Parâmetro 14	Parâmetro 15		
Nº de Resultados	4	-	-	-	-	-
Média	727	-	-	-	-	-
Desvio Padrão	63,4	-	-	-	-	-
Máximo	795	-	-	-	-	-
Mínimo	666	-	-	-	-	-
Pontos Fora LE	0	-	-	-	-	-

Todos os pontos se encontram dentro de especificação, não existindo rejeição de produto ao longo do período referido.

De modo a auferir o rendimento do processo, efetua-se o cálculo entre o peso vendável obtido e o peso puro de partida, sintetizando-se assim o rendimento no Apêndice I. Os dados encontram-se no Anexo AD. Constata-se que o rendimento se encontra dentro da gama expectável.

3.3.2. Componente B

Com o mesmo objetivo que a anterior, é realizada uma revisão anual de Componente B para 2015. O processo de produção consiste em converter Componente B1 em Componente B. Como operações críticas surgem a secagem e a mistura, validadas em 2013.

Para este produto foram fabricados componentes suficientes para que o tratamento estatístico efetuado seja mais amplo e desenvolvido, fazendo uso de cartas de controlo e cálculos de índice de capacidade para prever a centralidade do processo bem como se é capaz. Os dados para lotes e componentes encontram-se no Anexo AF e AG.

Para lotes não são aplicadas cartas de controlo mas sim análise estatística simples que pode ser analisada nas tabelas presentes em Apêndice J. Como se pode visualizar nas tabelas do apêndice, nenhum lote se encontra fora dos limites de especificação.

Tal como os lotes, o rendimento sofre análise estatística simples e pelo Apêndice M, verifica-se que se situa dentro dos parâmetros.

Os componentes vão utilizar cartas de controlo de observações individuais e amplitudes móveis, que são representadas juntamente com os respetivos histogramas nas figuras posteriores, sendo efetuada a sua análise primeiramente nos parágrafos seguintes. As tabelas de análise estatística e índice de capacidade podem ser visualizadas nos Apêndices K e L.

A fig. 3.1 representa as cartas de controlo e histograma relativos ao parâmetro 23. As cartas apresentam correlação, já que existem picos nos mesmos componentes de cada carta. Os dados apresentam uma distribuição aproximadamente normal, comprovada pelo histograma. É demonstrada falta de controlo provocada pela presença de 8 pontos fora dos limites de controlo. Contudo, é um processo capaz, que se encontra descentrado, para a direita da curva da distribuição gaussiana, sem grande dispersão dos resultados. Este parâmetro encontra-se dentro da especificação requerida.

Na fig. 3.2, os dados apresentam distribuição normal e existe correlação entre as cartas. Processo capaz, com afastamento dos resultados para a direita, e cumprimento da especificação.

Observando a fig. 3.3, verifica-se a existência de bastantes pontos fora do controlo, contribuindo para um processo não controlado estatisticamente. O histograma dá a informação de dados aproximadamente normais. A falta de centralidade dos dados contribui para uma deslocação unilateral (para a direita) dos mesmos. Os resultados encontram-se dentro do limite de especificação.

Para a fig. 3.4, alguns resultados situam-se fora do limite superior de controlo dando a ideia de que o processo necessita de melhoramentos no controlo. O processo apresenta-se capaz com descentralização para a direita. É cumprida a especificação.

Na fig. 3.5, os resultados seguem uma distribuição normal e apresentam-se deslocados para a direita, sem que o processo deixe de ser capaz. O parâmetro cumpre a especificação imposta. Existem 4 pontos fora dos limites de controlo demonstrando falta de controlo do parâmetro.

Analisando a fig. 3.6, nota-se pequena dispersão dos resultados. Existe um ponto fora de especificação, sendo que os restantes dados cumprem a especificação. Esse valor é retirado visto que a causa do seu aparecimento se relacionou com avaria de um equipamento (causa especial). O tratamento estatístico é efetuado novamente na fig. 3.7 onde é notória a melhoria da dispersão do processo. Contudo o parâmetro não se encontra sob controlo estatístico.

O parâmetro exposto na fig. 3.8 demonstra pouca dispersão dos dados e cumprimento da especificação. Como tal, encontra-se sob controlo estatístico, apresentando distribuição normal dos dados. É um parâmetro capaz.

Observando as cartas da fig. 3.9, é perceptível a falha no controlo marcada por pontos fora dos limites de controlo. No entanto, é um parâmetro capaz e que satisfaz a especificação.

O parâmetro representado na fig. 3.10 encontra-se dentro do controlo e com pouca dispersão dos resultados, indicando controlo estatístico. A distribuição dos dados é aproximadamente normal e estes situam-se bastante afastados do limite de especificação.

Com dados aproximadamente normais, o parâmetro representado na fig. 3.11 encontra-se dentro da especificação. É capaz e encontra-se descentrado para a direita. Os limites de controlo são ultrapassados dando origem a um processo que não está sob controlo estatístico.

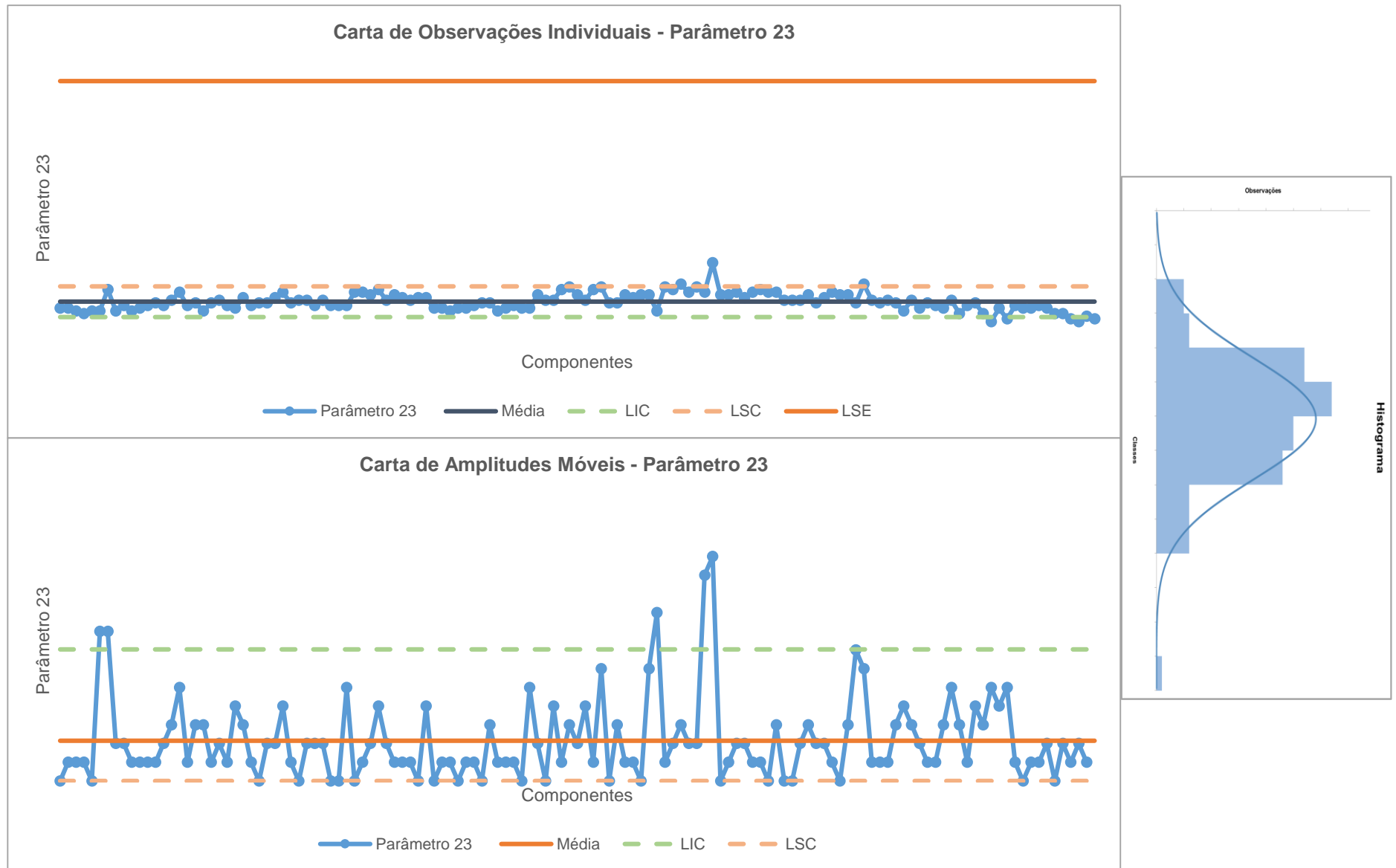


Figura 3.1 - Cartas de Controle para Parâmetro 23

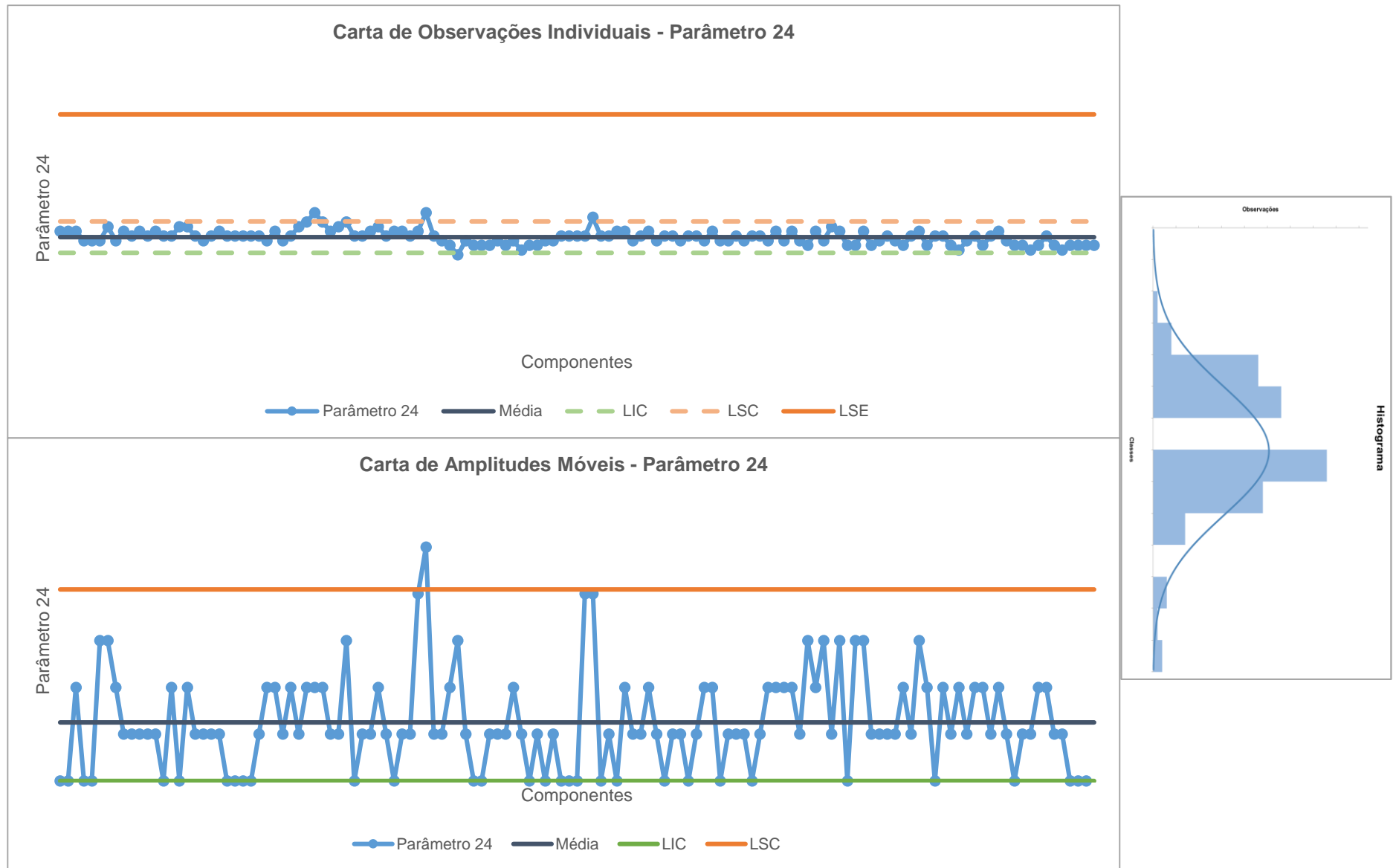


Figura 3.2 - Cartas de Controle para Parâmetro 24

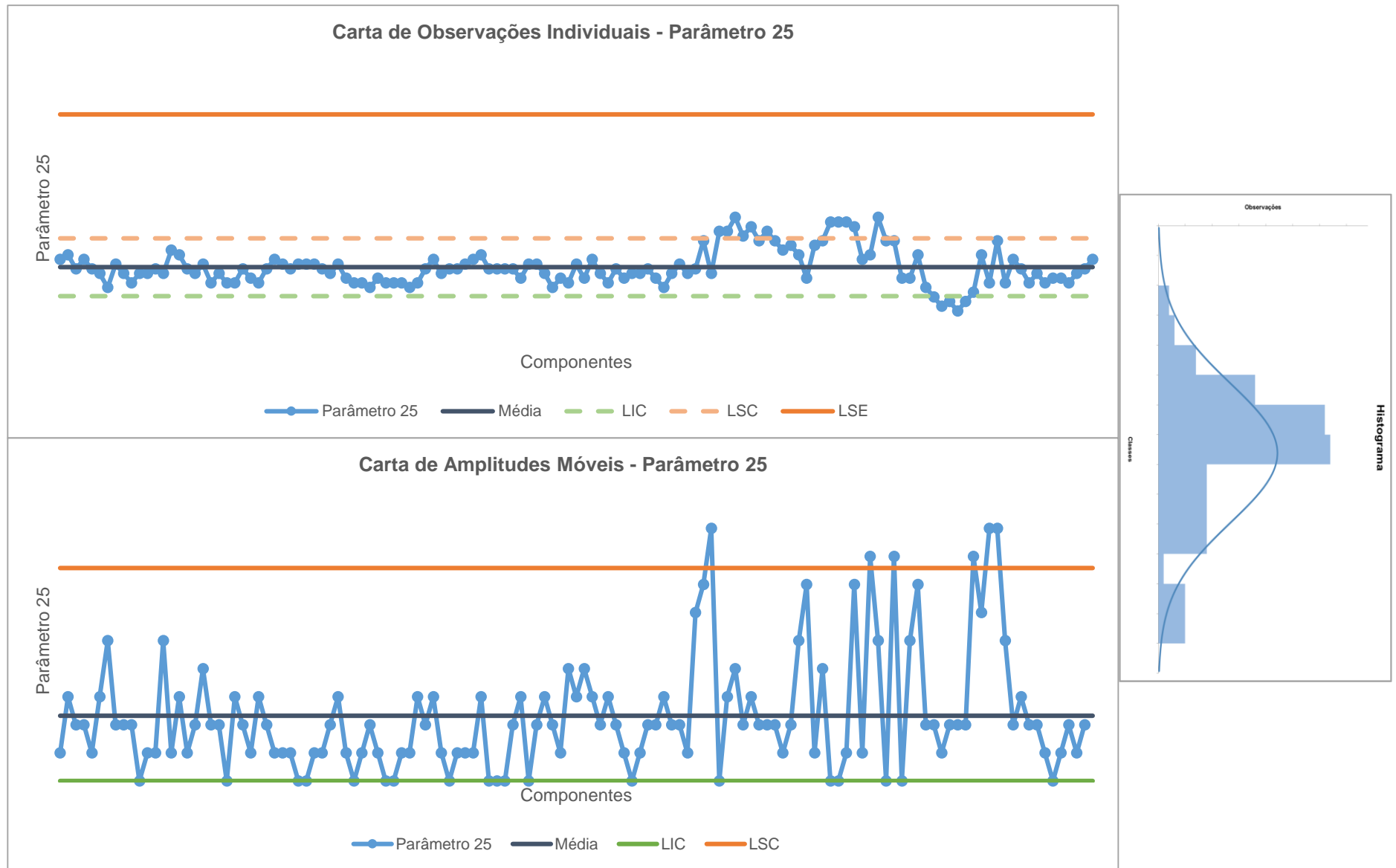


Figura 3.3 - Cartas de Controle para Parâmetro 25

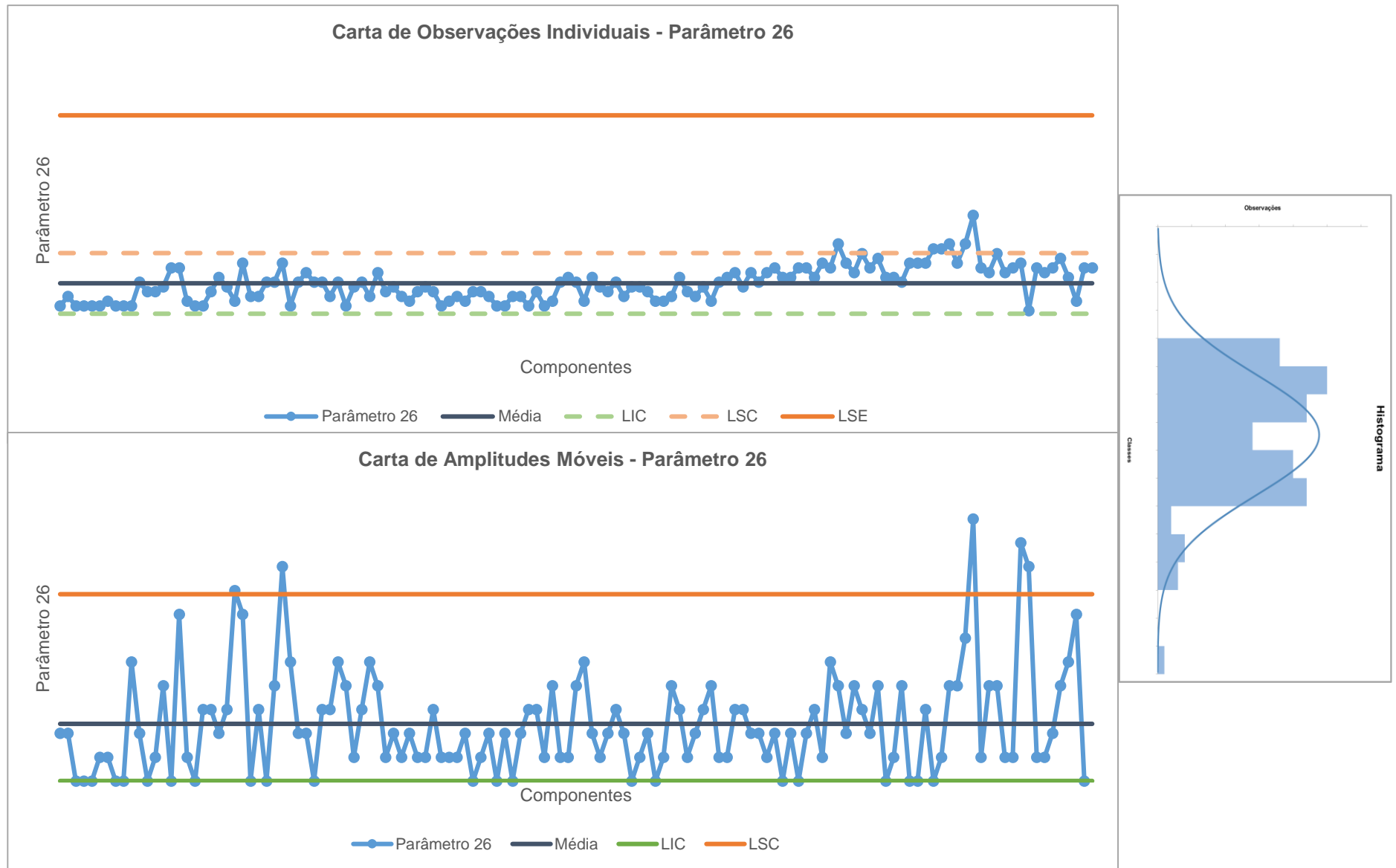


Figura 3.4 - Cartas de Controle para Parâmetro 26

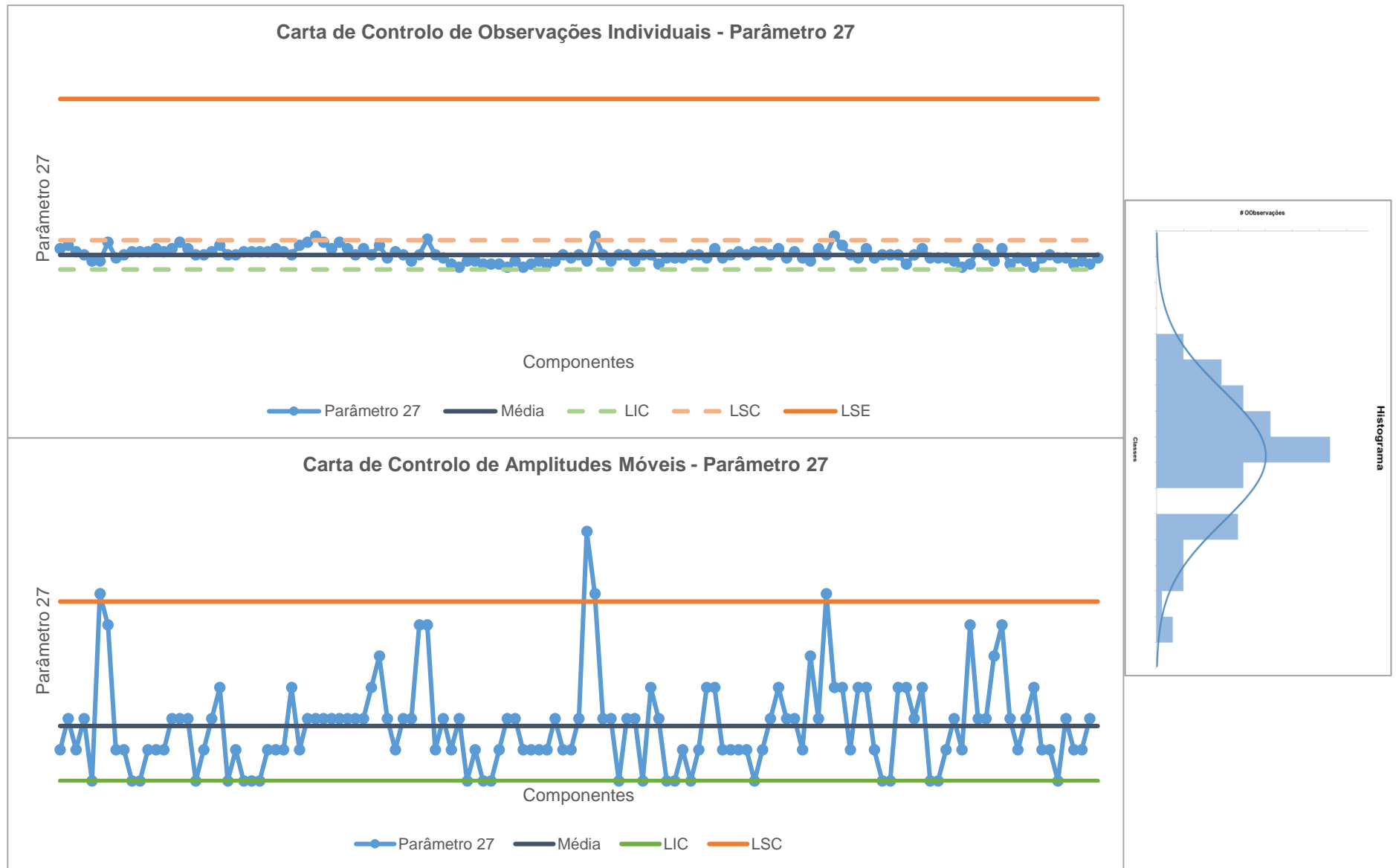


Figura 3.5 - Cartas de Controlo para Parâmetro 27

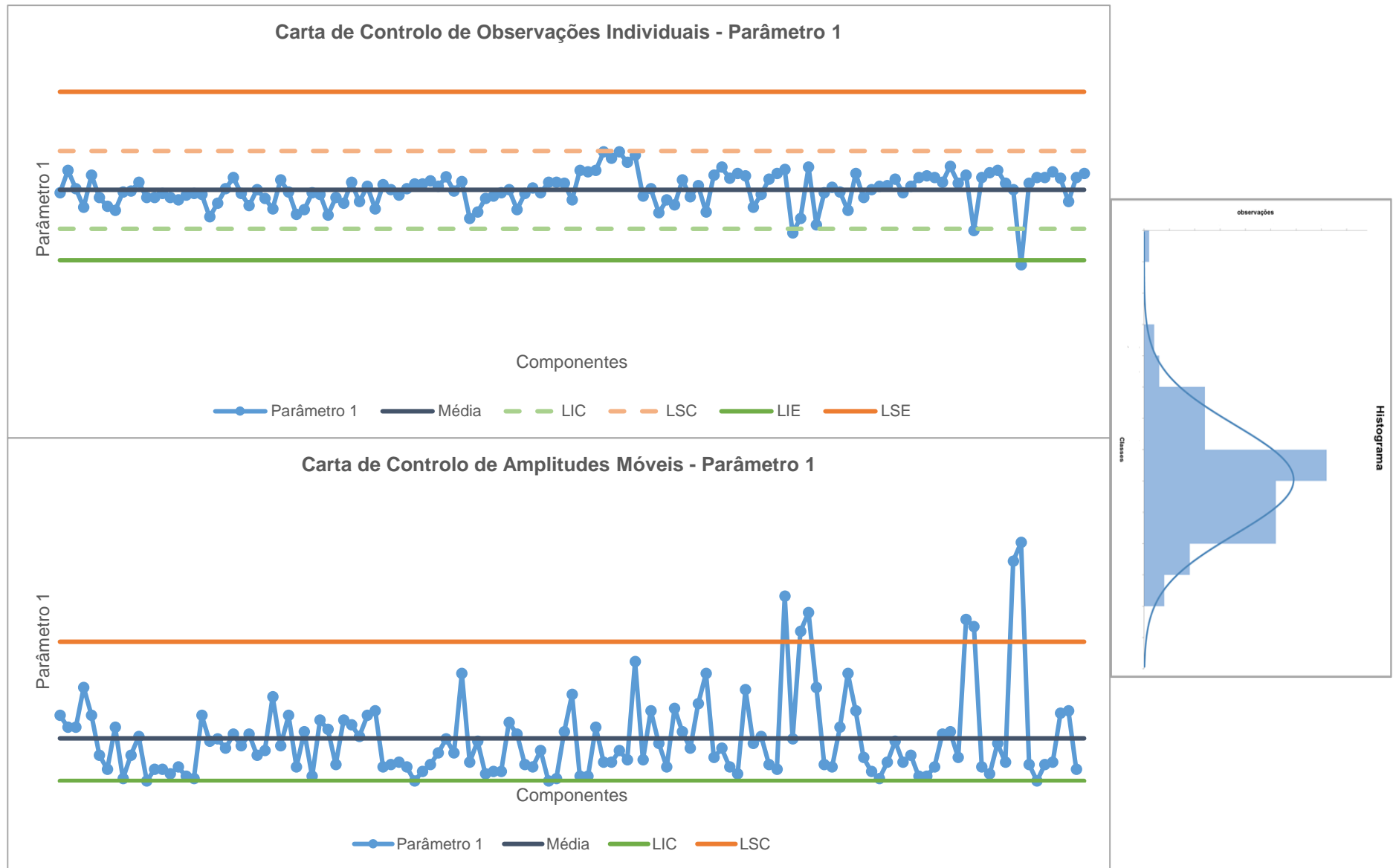


Figura 3.6 - Cartas de Controlo para Parâmetro 1

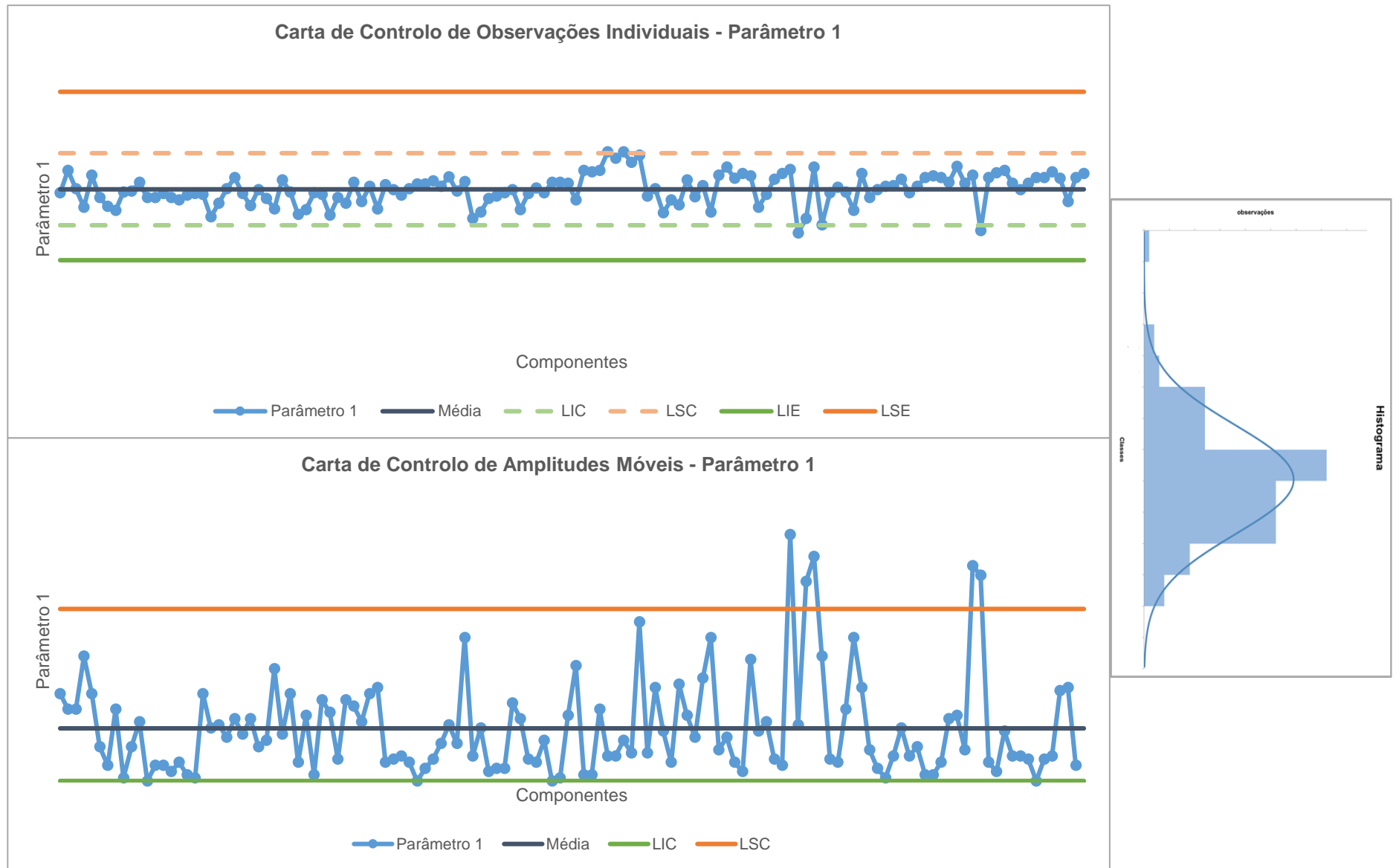


Figura 3.7 - Cartas de Controlo para Parâmetro 1 corrigido

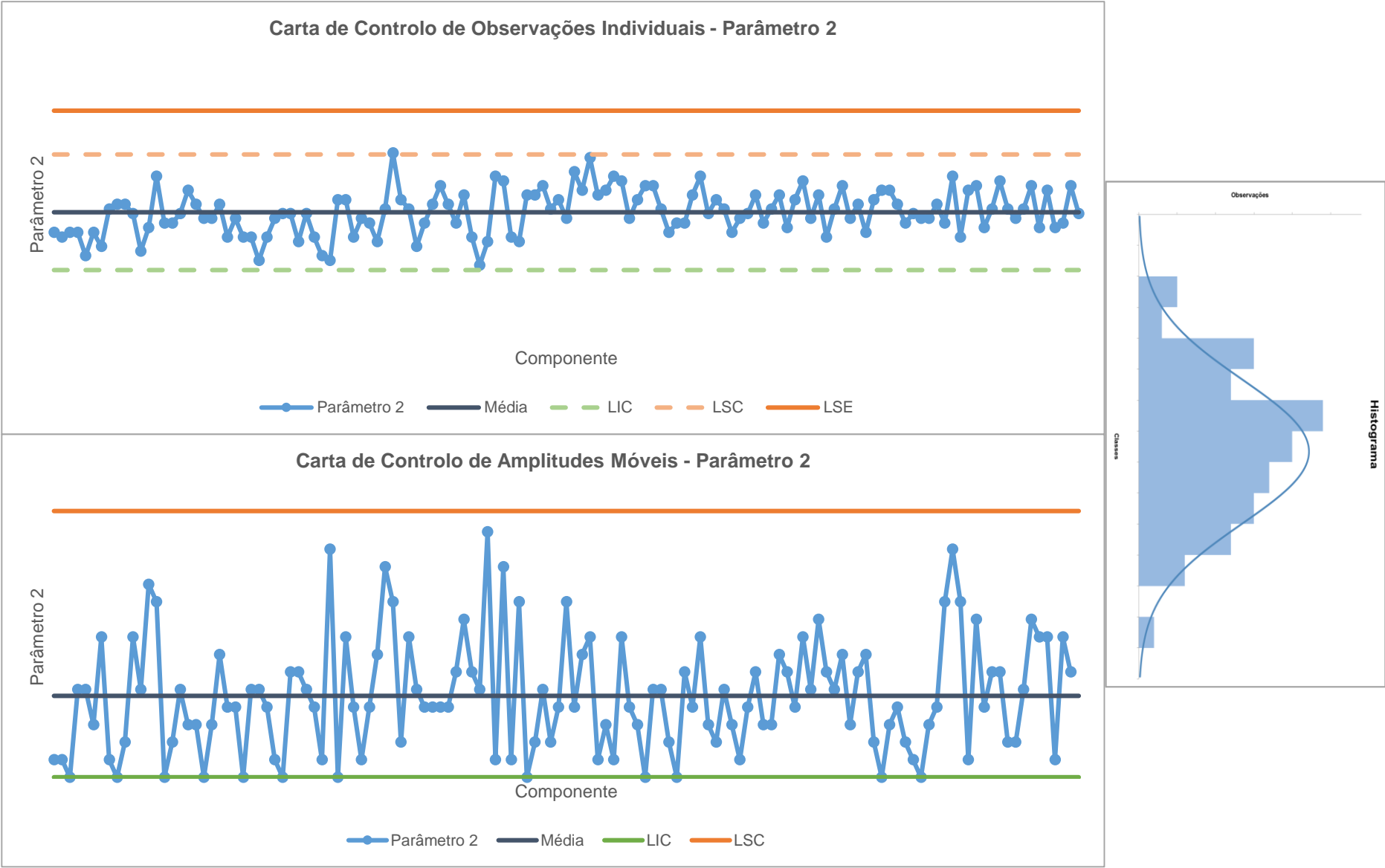


Figura 3.8 - Cartas de Controle para Parâmetro 2

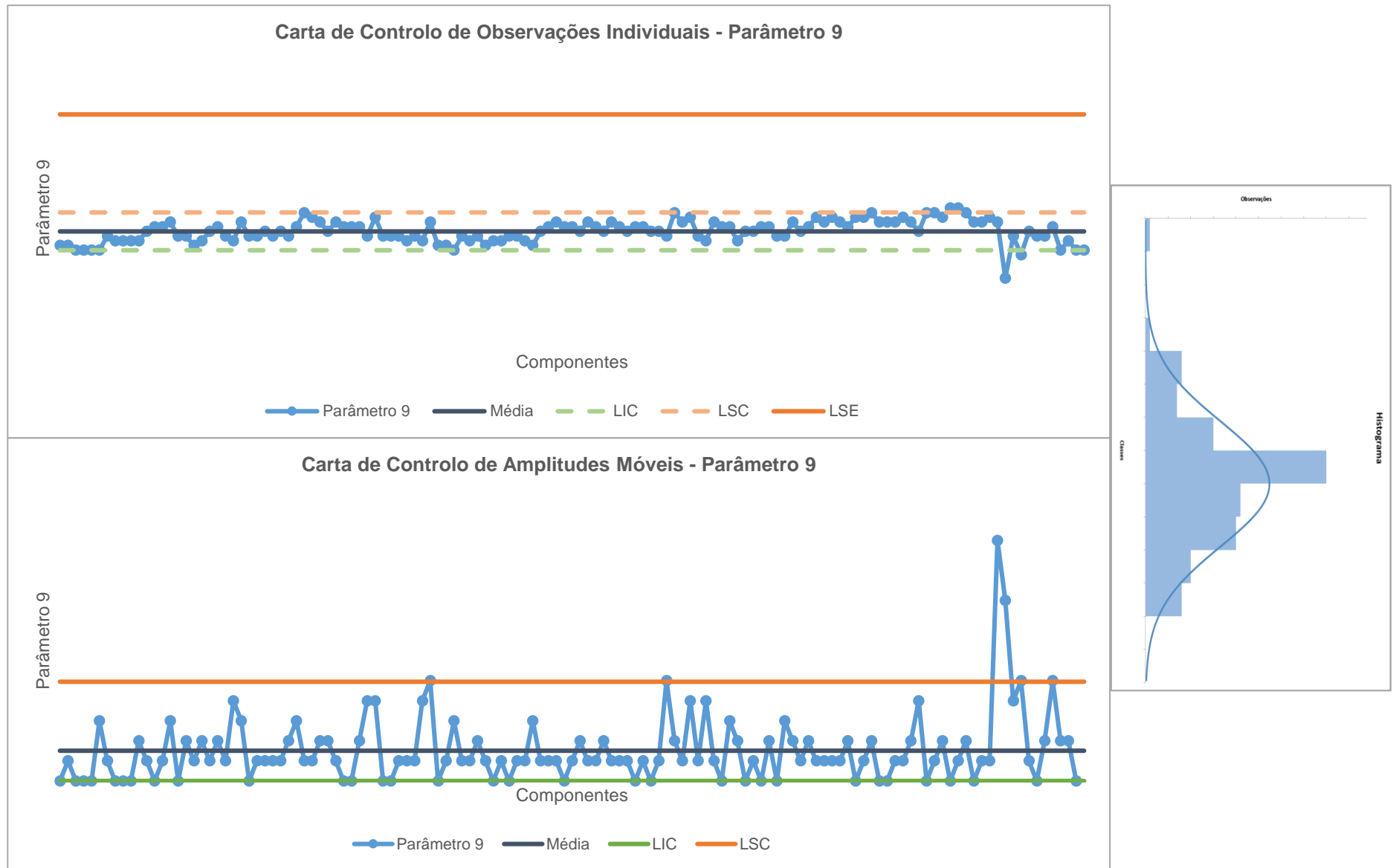


Figura 3.9 - Cartas de Controlo para Parâmetro 9

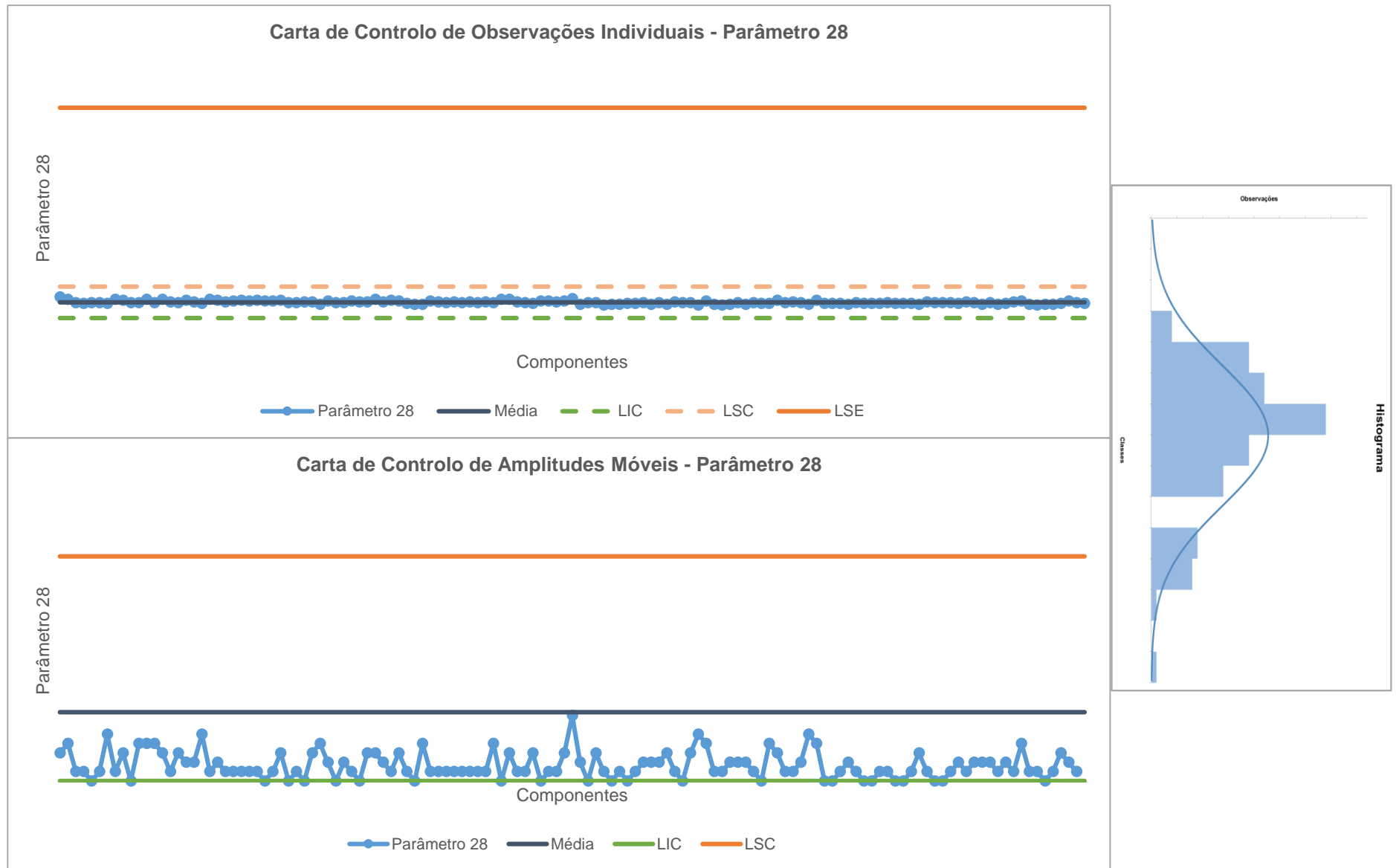


Figura 3.10 - Cartas de Controle para Parâmetro 28

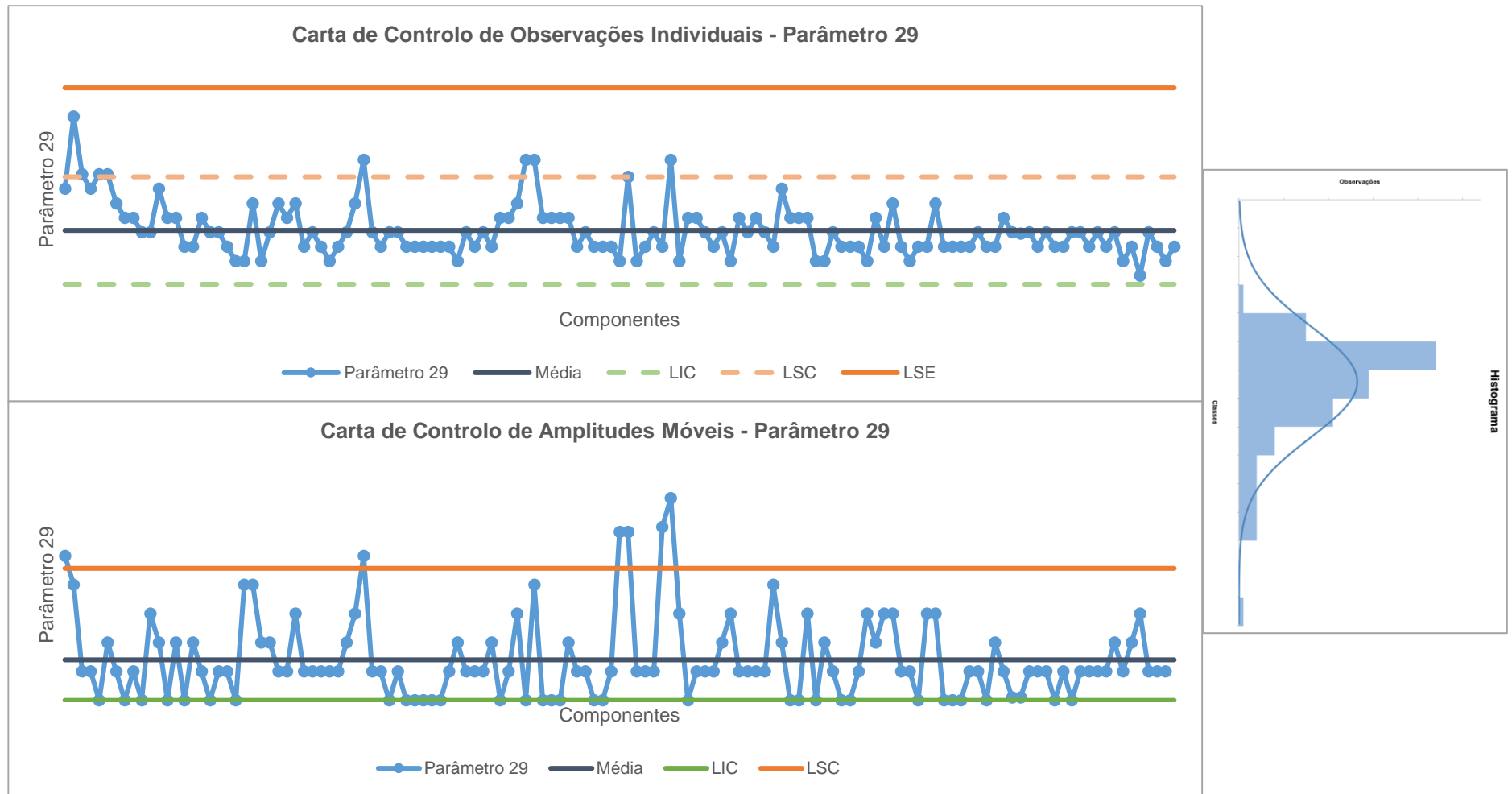


Figura 3.11 - Cartas de Controlo para Parâmetro 29

Os parâmetros não representados em cartas não apresentavam variabilidade suficiente para tal, tendo sido excluídos das mesmas. Não foram efetuadas deteções extra de causas especiais para além dos limites de controlo porque há grande probabilidade de aumentar em demasia a sensibilidade e proporcionar um aumento dos falsos alarmes, agravando os custos na qualidade.

A especificação foi cumprida para todos os parâmetros à exceção do parâmetro 1, devido à presença de uma causa especial. Apenas o parâmetro 2 se encontra sob controlo estatístico, sendo que os outros parâmetros apresentam um número reduzido de pontos fora dos limites de controlo. Esta situação é bastante comum em processos químicos devido à presença de várias fontes de variabilidade. Outra explicação prende-se com a existência de longos ciclos de flutuação do processo que não são encontrados nas cartas de controlo, tornando-se tendências e não parte do processo. É necessária a melhoria no controlo estatístico. Em relação a índices de capacidade, todos os parâmetros apresentam C_{pk} superiores a 1,33, garantindo que 99,97% dos resultados se encontram dentro dos limites de especificação, originando um processo capaz. Todos os parâmetros apresentam descentralização para a direita.

3.3.3. Componente C

O tratamento estatístico é semelhante ao da Componente B e, como tal, são apresentados os resultados dos lotes de forma mais simples e os dos componentes em cartas de controlo. Para o rendimento também é efetuada uma análise estatística simples, podendo ser consultado no Apêndice N. Os dados localizam-se no Anexo AJ. Observando o apêndice, pode-se deduzir que o rendimento se encontra dentro dos parâmetros requeridos.

Há formação de produto intermediário, Componente C2, que sofre igualmente tratamento estatístico. Os dados para este parâmetro podem ser consultados no Anexo AM e os cálculos no Apêndice R. Por observação desse apêndice conclui-se que o processo não se encontra centrado em torno da média mas é capaz.

Os dados para as cartas de controlo encontram-se no Anexo AL e os cálculos associados estão presentes em Apêndice P e Q. O tratamento dos lotes é representado em Apêndice O e os dados apresentados em Anexo AK. As cartas de controlo são exibidas nas figuras seguintes e a sua análise é exposta de seguida.

Olhando para a fig. 3.12, averigua-se que os dados se aproximam da normalidade. Da análise às cartas, verifica-se que os resultados em ambas apresentam um perfil semelhante, estando todos os valores dentro dos limites de controlo. Assim, é possível referir que o parâmetro se encontra controlado, com dados em torno da média, mas sem estarem centrados (descentralizados para a direita).

Na fig. 3.13, verifica-se um comportamento bastante preminente dos dados em torno da média embora o parâmetro não seja centrado. Existe normalidade dos dados e todos cumprem a especificação. É um parâmetro capaz mas que não se encontra dentro dos limites de controlo. Contudo, como apenas apresenta um ponto fora do controlo não significa que não seja um parâmetro controlado.

Os resultados presentes na fig. 3.14, respeitam a especificação requerida e não se encontram fora dos limites de controlo, evidenciado um parâmetro controlado. Apresenta distribuição normal dos dados.

Olhando para as representações da fig. 3.15, pode-se apurar que nenhum ponto sai do controlo, demonstrando um processo controlado. Os resultados não são centrados mas encontram-se com ligeira dispersão.

Na fig. 3.16, é notável a aproximação à média mesmo que o parâmetro não seja centrado (deslocamento para a esquerda). Obedece à especificação.

Pela fig. 3.17, é possível confirmar que existe um ponto fora do controlo. Isto não significa que o parâmetro esteja fora de controlo já que 5% dos dados, de 95% do intervalo de confiança, podem encontrar-se fora do mesmo. Como tal, é um parâmetro controlado e com deslocamento da sua centralidade para a esquerda.

A fig. 3.18, apresenta um ponto fora do controlo que não retira o processo do controlo estatístico. É então um parâmetro controlado sem centralidade dos dados, já que esta se encontra mais deslocada para a direita. Cumpre a especificação.

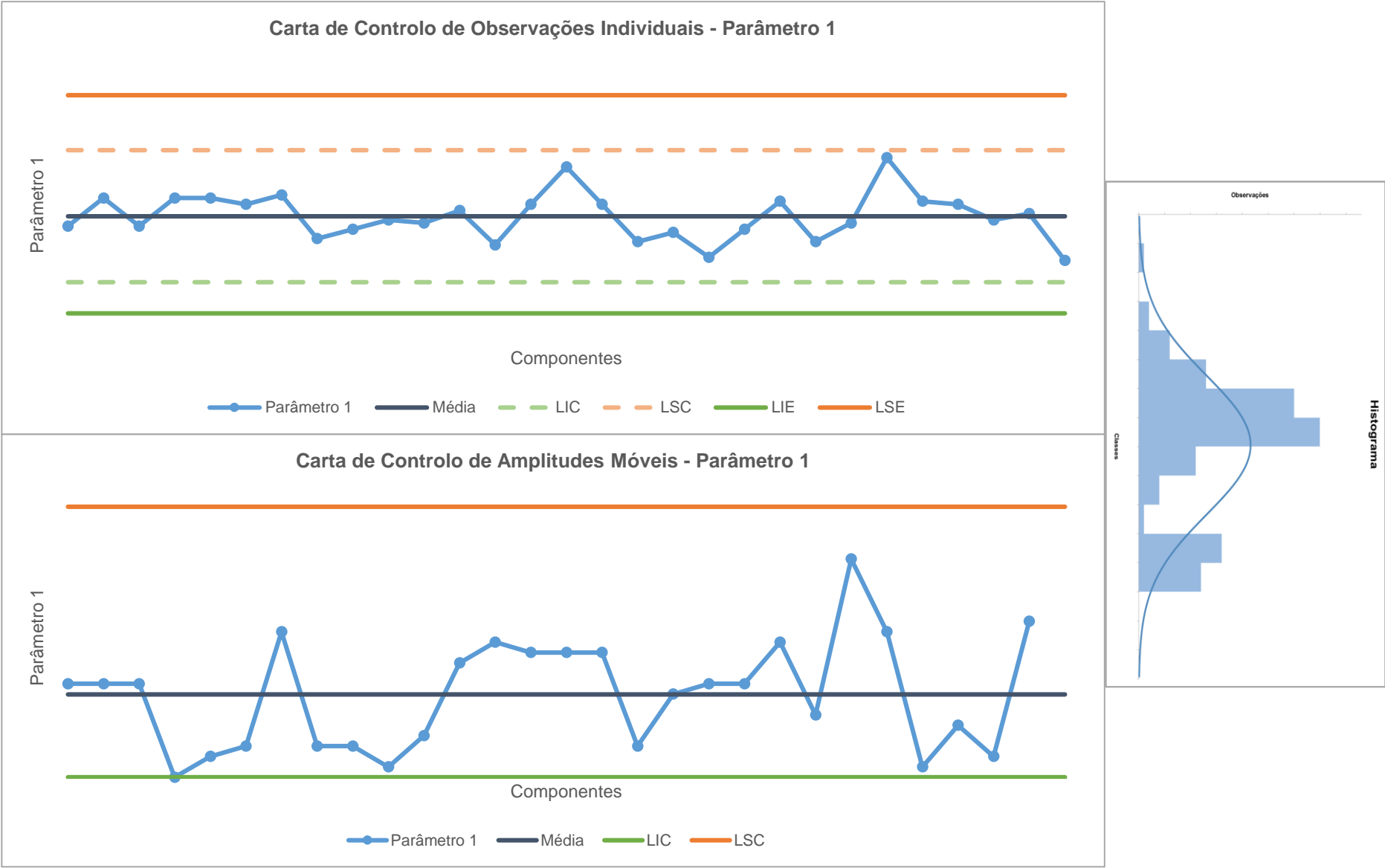


Figura 3.12 - Cartas de Controllo para Parâmetro 1

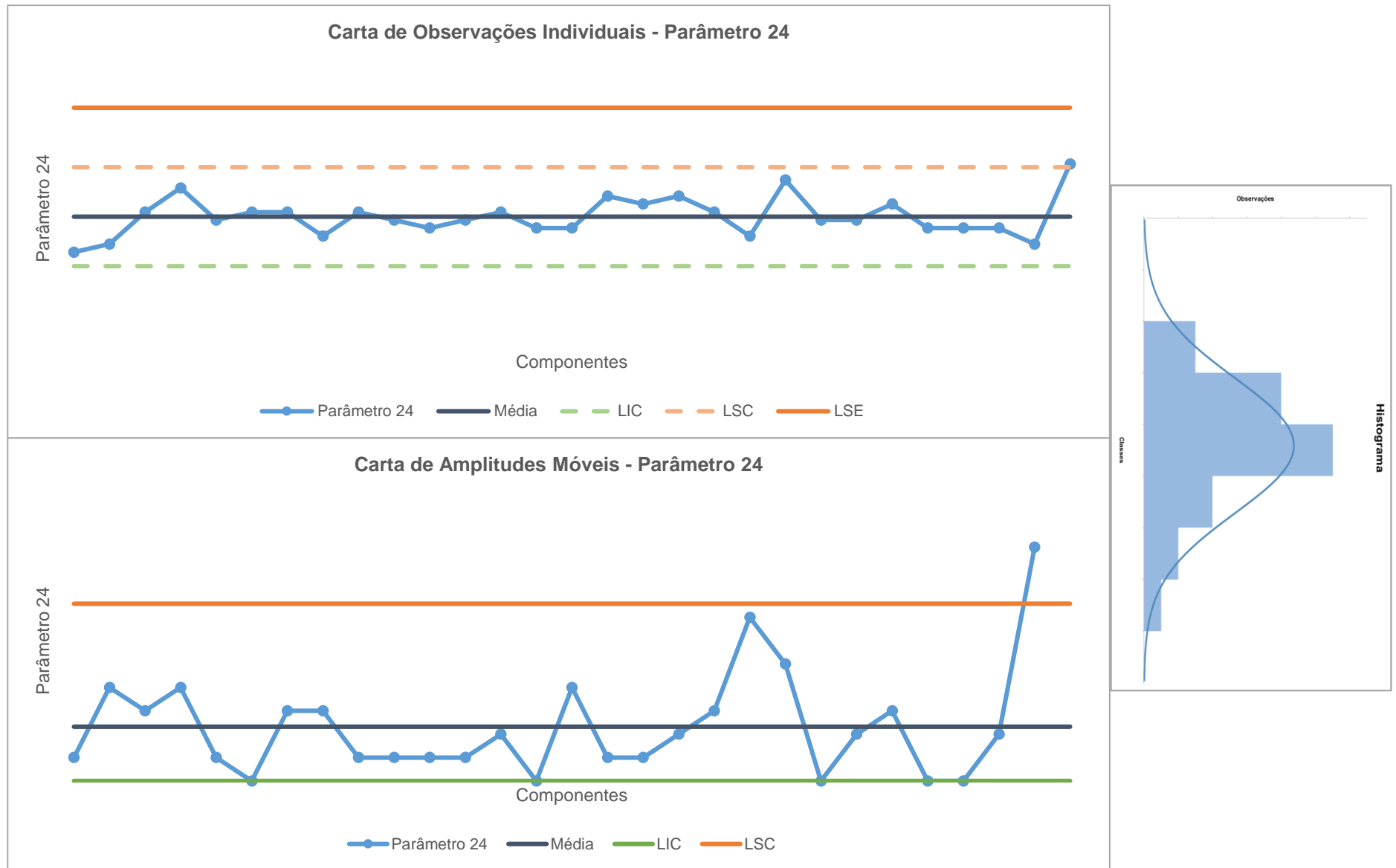


Figura 3.13 - Cartas de Controlo para Parâmetro 24

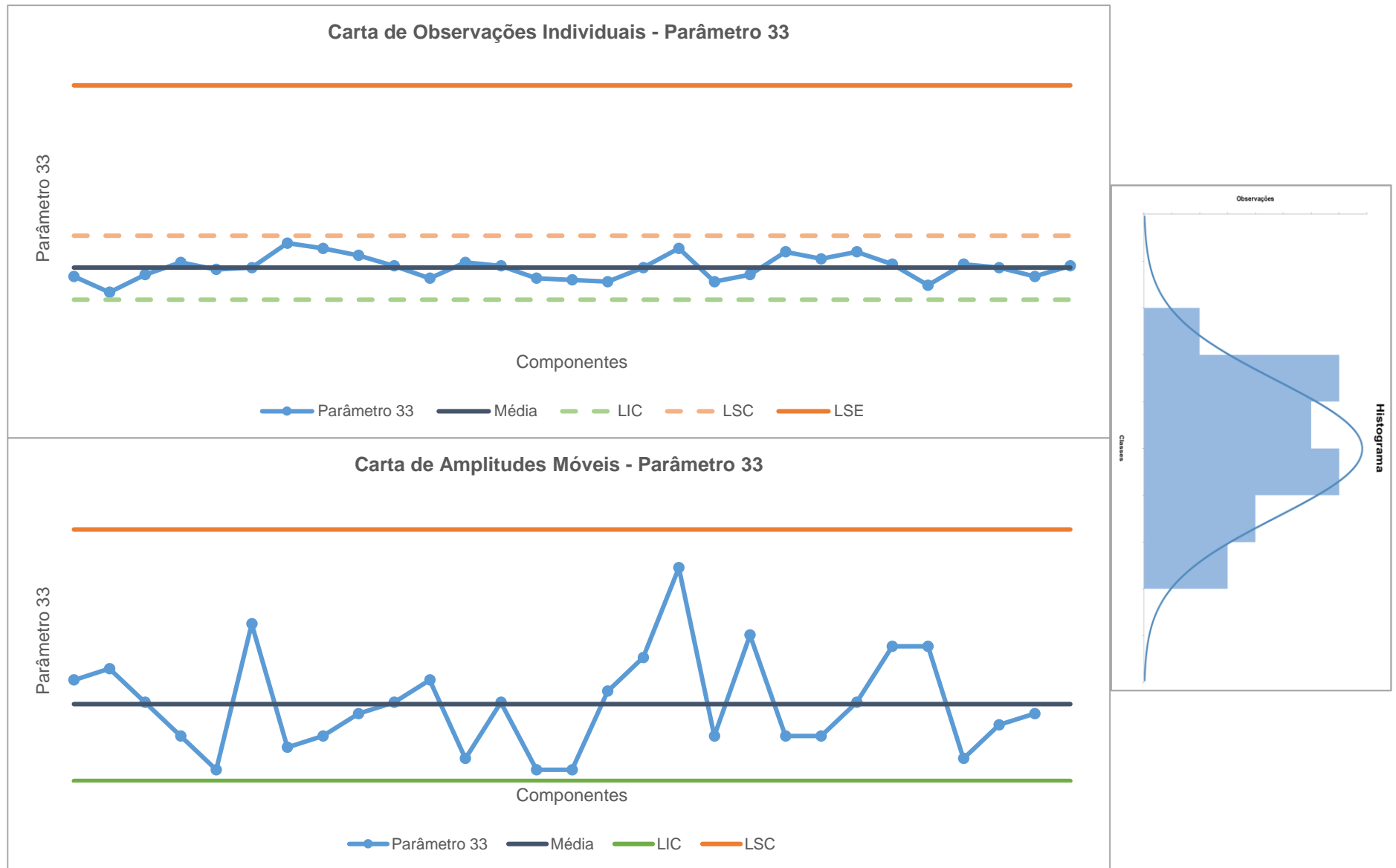


Figura 3.14 - Cartas de Controle para Parâmetro 33

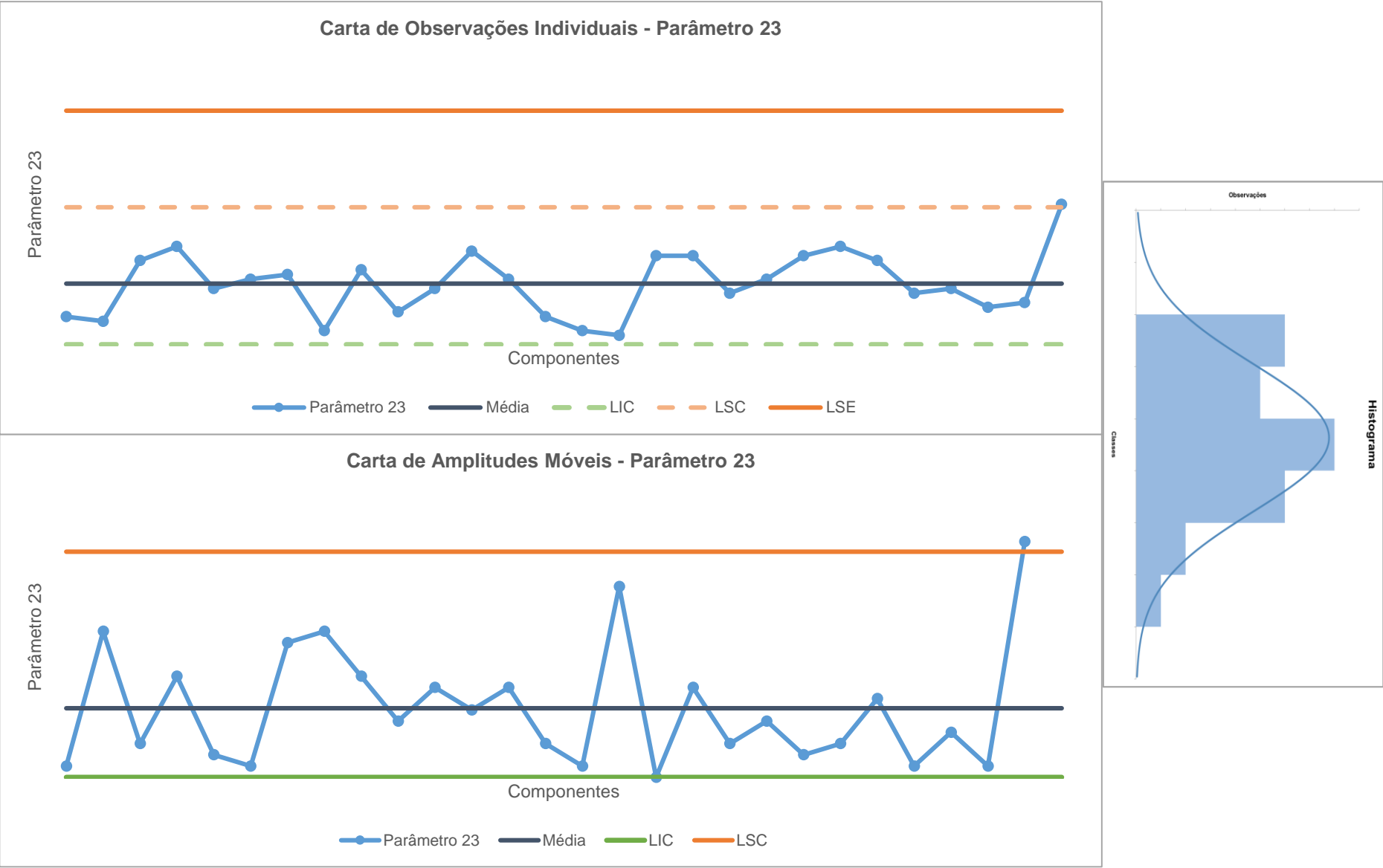


Figura 3.15 - Cartas de Controle para Parâmetro 23

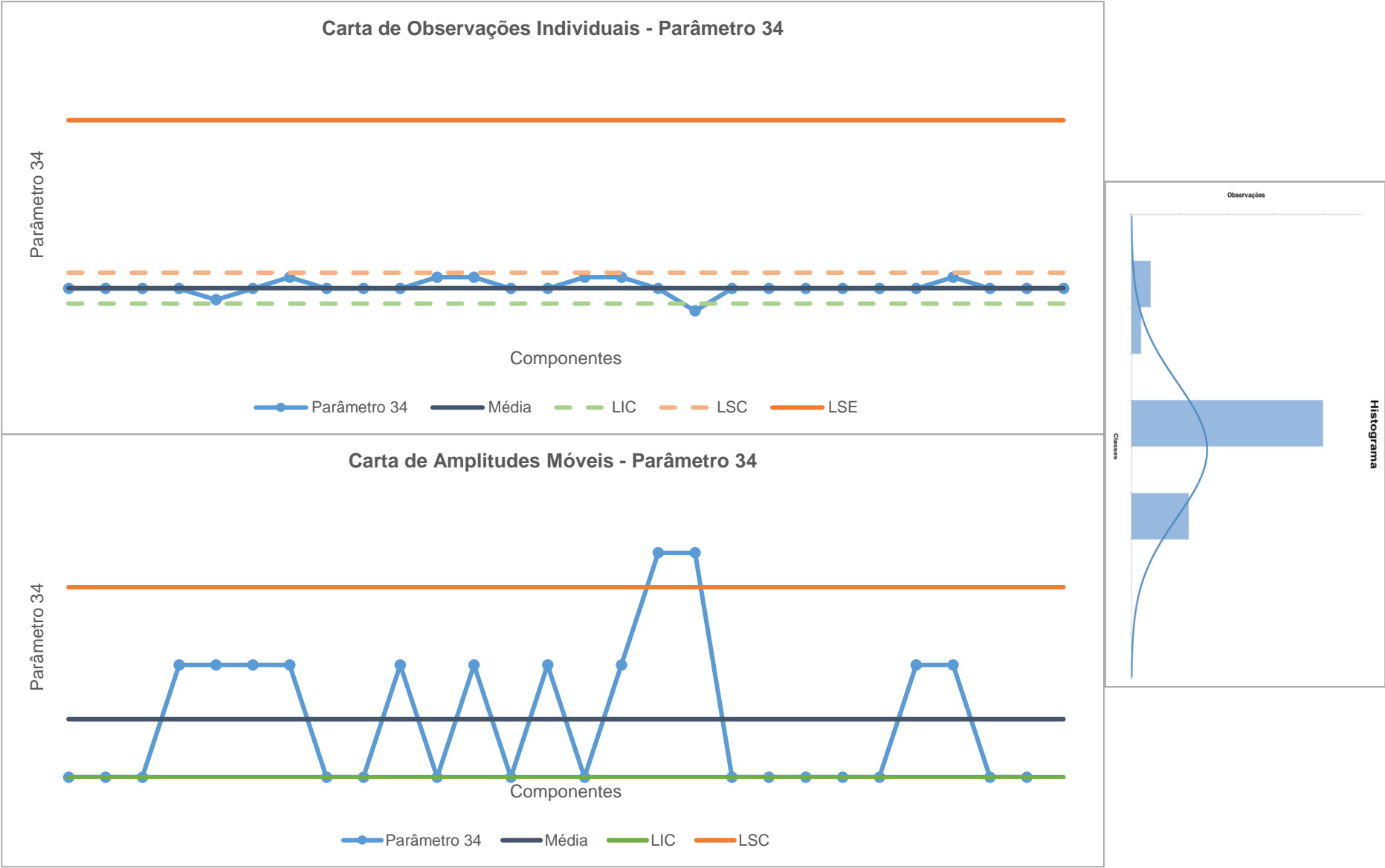


Figura 3.16 - Cartas de Controle para Parâmetro 34

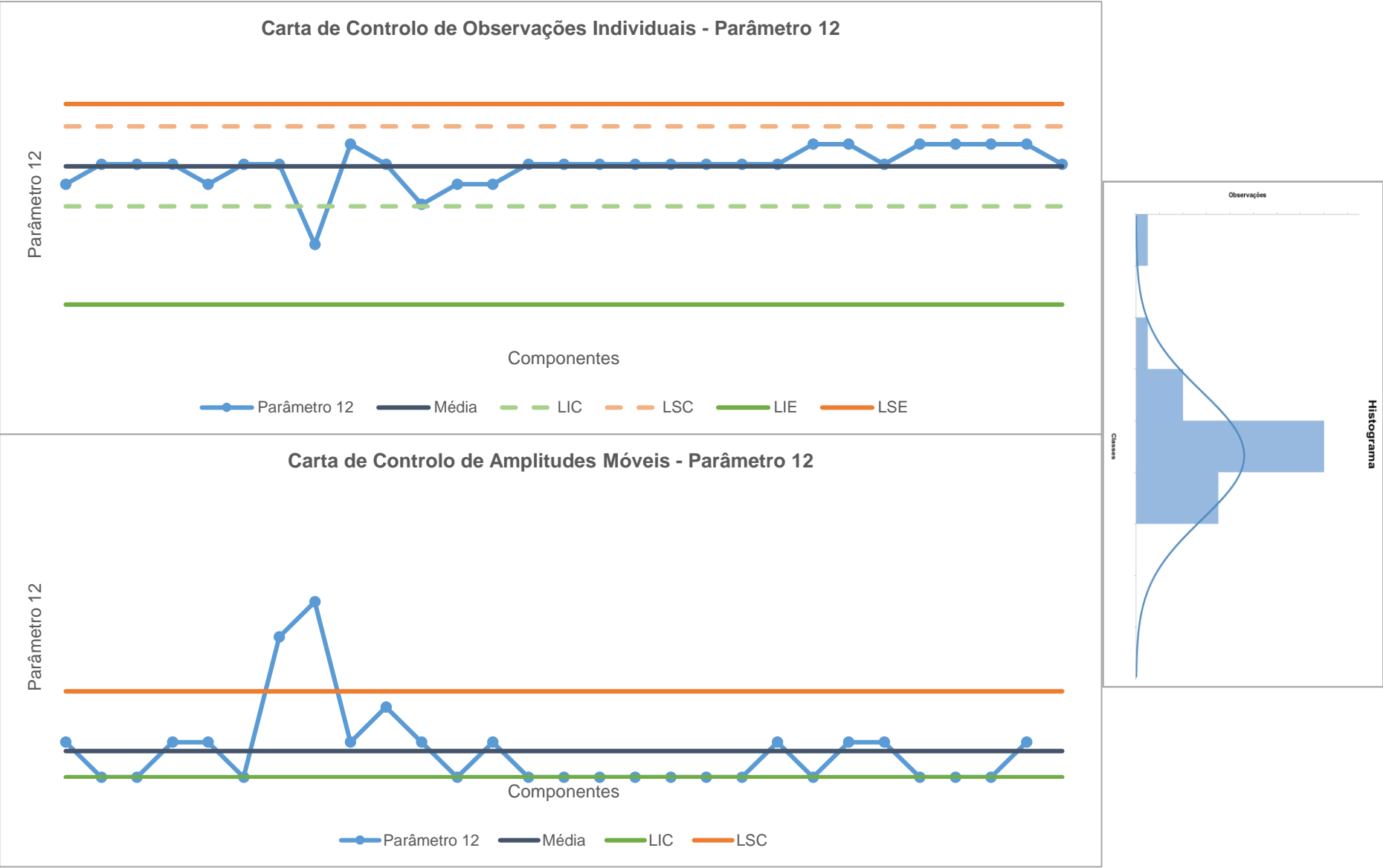


Figura 3.17 - Cartas de Control para Parâmetro 12

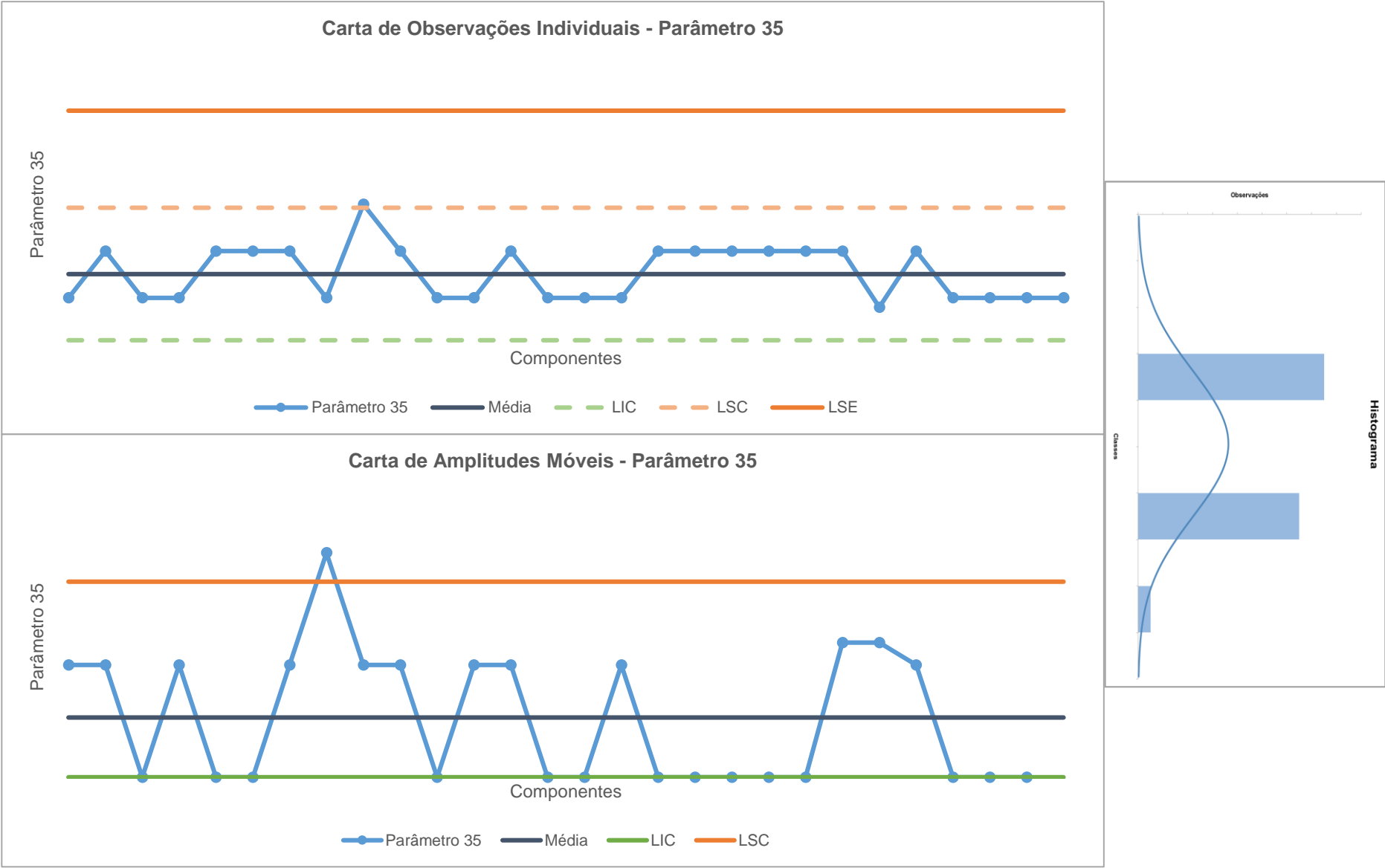


Figura 3.18 - Cartas de Controle para Parâmetro 35

Mais uma vez foram excluídos das cartas parâmetros cuja variabilidade não foi suficiente para reproduzir uma carta de controlo.

Existiram quatro parâmetros que apresentaram pontos fora do controlo, embora apenas um deles não se encontre em controlo estatístico por apresentar mais do que um ponto fora dos limites. Todos os resultados se situam dentro dos limites de especificação requeridos e nenhum parâmetro é centrado em torno da média.

4. Conclusão

A validação da operação de mistura é efetuada com apenas um lote bem como a revalidação do processo do Componente A. É estritamente indispensável ter em atenção o desempenho deste equipamento, calculando-se a capacidade útil de trabalho. É sugerido que este equipamento trabalha a capacidades ligeiramente abaixo das ótimas (33,35 a 66,6%), na ordem dos 14%. No entanto, a mistura dos componentes para perfazer o lote final não foi comprometida visto que a análise estatística ao parâmetro 1 e parâmetro 2, parâmetros críticos desta operação, permitiu concluir que não existem diferenças significativas entre os vários pontos do interior do misturador. Outros parâmetros como o desvio padrão relativo e o desvio entre o valor teórico da mistura e o resultado obtido encontram-se abaixo do valor predefinido. Assim, a operação de mistura apresentou sucesso e tornou-se validada.

A revalidação do processo do Componente A baseia-se numa análise estatística simplificada aos lotes e componentes bem como a parâmetros críticos e ao rendimento. O cumprimento dos limites por parte dos parâmetros críticos foi realizado e o rendimento encontrou-se dentro das gamas expectáveis. Da análise aos lotes e componentes, deduziu-se que os mesmos cumpriram a especificação exigida. Aglomerando todas estas informações afirma-se que o processo se encontra validado.

Para a revisão anual de produto do Componente A, os lotes e componentes não apresentaram dados fora de especificação garantindo a qualidade do produto bem como a consistência do processo.

Os componentes resultantes da produção do Componente B para o ano de 2015 encontram-se em maior quantidade que o produto anterior, sendo necessária a aplicação de técnicas estatísticas como cartas de controlo de variáveis, cujo tamanho de amostra terá de estar compreendido preferencialmente entre 25 a 30. Para os lotes a técnica é a mesma que o produto anterior e verifica-se pela sua implementação que não existem pontos fora de especificação. Foram construídas cartas para vários parâmetros que apresentassem variabilidade suficiente e concluiu-se que à exceção do parâmetro 1, todos os componentes se encontram dentro dos limites de especificação. No entanto, esta saída da especificação prendeu-se com uma avaria do equipamento, tendo sido retirado esse ponto para elaborar novamente os cálculos. Em termos de controlo estatístico apenas o parâmetro 2 se situa dentro do controlo, sendo que os restantes não se encontram sob controlo estatístico. Não satisfazer os limites de controlo torna-se muito comum em processos químicos como este, já que existem várias fontes de variação. De forma equivalente, há existência de longos ciclos de flutuação do processo que não são encontrados nas cartas de controlo, sendo considerados tendências e não parte do processo. Relativamente a índices de capacidade é possível deduzir que o processo é capaz. A inexistência de índices de capacidade, mínimo e máximo, equivalentes dá a informação de que nenhum parâmetro se encontra centrado em torno do valor médio. Analisando esta revisão, verifica-se que o processo necessita de melhorias no controlo, em especial atenção no parâmetro 1.

Para o Composto C a produção é ligeiramente inferior à do Composto B. Mais uma vez aplica-se o mesmo tratamento estatístico e conclui-se que nem os lotes nem os componentes se encontram fora da especificação. Relativamente ao processo anterior, é um processo claramente mais controlado, com apenas um dos parâmetros fora de controlo estatístico. Nenhum dos parâmetros se encontra centrado em torno da média embora o processo seja capaz. Sintetizando as informações antecedentes, conclui-se que o processo carece de melhoria no controlo.

5. Trabalhos Futuros

Devido à capacidade utilizada do misturador NC 101 ter sido considerada abaixo da gama ótima de trabalho, será necessário executar a mistura num misturador de menor capacidade e alterar os registos de produção para que os operadores tenham conhecimento de qual misturador usar em cada situação. Equitativamente recomendável torna-se a validação dos próximos dois lotes que forem misturados neste equipamento.

É aconselhável que seja efetuada uma monitorização contínua dos parâmetros do processo já que os processos do Componente B e Componente C não se encontram sob controlo estatístico. Se permanecerem fora de controlo é importante localizar as causas e implementar de imediato ações corretivas.

6. Bibliografia

- [1] AtralCipan, “AtralCipan.” [Online]. Disponível em: <http://www.atralcipan.com>. [Consultado a: 1-Mar-2016]
- [2] IAPMEI, “ATRAL-CIPAN - Concorrências fortes pressionam preços e consumos.” [Online]. Disponível em: <http://www.iapmei.pt/iapmei-nwl-02.php?tipo=2&id=859>. [Consultado a: 1-Mar-2016]
- [3] “Laboratórios Atral,” 2015. [Online]. Disponível em: <http://restosdecolecao.blogspot.pt/2015/07/laboratorios-atral.html>. [Consultado a: 1-Mar-2016]
- [4] L. L. Casa da America Latina, “A ATRALCIPAN E O MERCADO FARMACÊUTICO.” [Online]. Disponível em: <http://casamericalatina.pt/2013/10/10/a-atralcipan-e-o-mercado-farmaceutico-do-peru/>. [Consultado a: 1-Mar-2016]
- [5] H. M. Judi, R. Jenal, e D. Genasan, “Quality Control Implementation in Manufacturing Companies: Motivating Factors and Challenges.” Intech, 2011.
- [6] M. Rodrigues, “Aplicabilidade das Cartas de Controlo ao Processo Produtivo dos Farolins,” 2012.
- [7] D. Montgomery, *Introduction to Statistical Quality Control*, 4ª Edição, John Wiley & Sons, Inc., 2001.
- [8] J. Requeijo e Z. Pereira, *Qualidade: Planeamento e Controlo Estatístico de Processos*, 2ª Edição, FFCT, Caparica, 2012.
- [9] A. Pires, *Qualidade – Sistemas de Gestão da Qualidade*, 4ª Edição. 2012.
- [10] M. Hart e R. Hart, “Introduction to Statistical Process Control Techniques.” 2007.
- [11] D. Montgomery, *Introduction to statistical quality control*, 6ª Edição, John Wiley & Sons, Inc., 2009.
- [12] J. Karmacharya, “Good Manufacturing Practices (GMP) for Medicinal Products,” *Omnica Lab. Priv. Limited, Nepal*, vol. 73, nr. 9, 1994.
- [13] ICH Expert Working Group, “Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7,” *ICH Harmon. Trpartite Guidel.*, 2000.
- [14] S. Alam, “Pharmaceutical process validation: an overview,” *J. Adv. Pharm. Educ. Res.*, vol. 2, nr. 4, 2012.
- [15] H. Services, “Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices,” *Quality*, 2008.
- [16] C. Rana, R. Bala, e N. Seth, “An Overview: The Role of Process Validation in Pharmaceutical Industry,” vol. 3, nr. 1, 2012.
- [17] The Global Harmonization Task Force, “Quality Management Systems - Process Validation Guidance,” 2ª Edição, 2004.
- [18] E. M. Agency, “guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions,” *Eur. Med. Agency, Sci. Med. Heal.*, vol. 44, 2014.
- [19] L. Nandhakumar, G. Dharmamoorthy, S. Rameshkumar, e S. Chandrasekaran, “an Overview of

- Pharmaceutical Validation : Quality Assurance View Point,” vol. 1, nr. 4, 2011.
- [20] E. Jatto e A. Okhamafe, “An Overview of Pharmaceutical Validation and Process Controls in Drug Development,” *Trop. J. Pharm. Res.*, vol. 1, 2002.
- [21] K. Kaustubh, S. Mayur, e A. Nikhil, “Industrial Process Validation of Tablet Dosage Form: A Review,” vol. 1, nr. 4, 2014.
- [22] “Testing the assumption of normality.” [Online]. Disponível em: <http://analyse-it.com/blog/2008/8/testing-the-assumption-of-normality>. [Consultado a: 10-Fev-2016].
- [23] K. O. Derya e H. Canan, “Control Charts for Skewed Distributions: Weibull, Gamma, and Lognormal,” *Hacettepe Univ.*, vol. 9, nr. 2, 2012.
- [24] E. Kaszubowski, “Por que testes de normalidade são (em geral) inúteis para pesquisas quantitativas em Psicologia,” 2014. [Online]. Disponível em: http://rstudio-pubs-static.s3.amazonaws.com/28628_e674b7ff015c4377933014d811e3bcd8.html. [Consultado a: 02-Fev-2016].
- [25] B. W. TUCKMAN, “Diferenças entre os testes paramétricos e os não paramétricos - Alpha 21,” 2000. [Online]. Disponível em: <http://analise-estatistica.pt/2012/10/diferencas-entre-os-testes-parametricos-e-os-nao-parametricos.html>. [Consultado a: 02-Fev-2016].
- [26] R. Cação, “Testes parametricos e nao parametricos.” [Online]. Disponível em: <http://pt.slideshare.net/rosariocacao/testes-parametricos-e-nao-parametricos-3396639>. [Consultado a: 02-Fev-2016].
- [27] M. Pocinho, “Estatística II - Teoria e Exercícios passo-a-passo,” 2010.
- [28] M. Reis and C. Henriques, “Testes de Hipóteses Não Paramétricos.”
- [29] “Teste de normalidade.” [Online]. Disponível em: <http://support.minitab.com/pt-br/minitab/17/topic-library/basic-statistics-and-graphs/introductory-concepts/normality/teste-de-normalidade/>. [Consultado a: 10-Fev-2016].
- [30] “1.3.5.14. Anderson-Darling Test.” [Online]. Disponível em: <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/eda35e.htm>. [Consultado a: 10-Fev-2016].
- [31] “Goodness of Fit Tests Mathwave,” 2004. [Online]. Disponível em: http://www.mathwave.com/articles/goodness_of_fit.html. [Consultado a: 10-Fev-2016].
- [32] B. McNeese, “Anderson-Darling Test for Normality,” 2011. [Online]. Disponível em: <https://www.spcforexcel.com/knowledge/basic-statistics/anderson-darling-test-for-normality>. [Consultado a: 10-Fev-2016].
- [33] N. M. Razali e Y. B. Wah, “Power comparisons of Shapiro-Wilk , Kolmogorov-Smirnov , Lilliefors and Anderson-Darling tests,” *J. Stat. Model. Anal.*, vol. 2, nr. 1, 2011.
- [34] C. Annis, “Goodness-of-Fit tests for Statistical Distributions,” 2014. [Online]. Disponível em: <http://www.statisticalengineering.com/goodness.htm>. [Consultado a: 10-Fev-2016].
- [35] J. Ribeiro e C. Caten, “Cartas de Controle para Variáveis, Cartas de Controle para Atributos, Função de Perda Quadrática, Análise de Sistemas de Medição,” Porto Alegre, 2012.
- [36] M. C. Moraes, “Controlo de Qualidade na Indústria Alimentar e em Finanças.”
- [37] W. Woodall e D. Montgomery, “Research Issues and Ideas in Statistical Process Control,” *J. Qual. Technol.*, vol. 31, nr. 4, 1999.

- [38] T. J. Harris e W. H. Ross, "Statistical process control procedures for correlated observations," *Can. J. Chem. Eng.*, vol. 69, nr. 1, 1991.
- [39] "2 - Gráficos ou Cartas de Controle - Controle Estatístico do Processo | Portal Action." [Online]. Disponível em: <http://www.portalaction.com.br/controle-estatistico-do-processo/graficos-ou-cartas-de-controle>. [Consultado a: 16-Fev-2016].

7. Anexos

7.1 Anexo A – Tabela com Fatores para Construção das Cartas de Controle de Variáveis

Dimensão Amostra <i>n</i>	Carta da Média			Carta do Desvios Padrão						Carta da Amplitudes				
	Factores Limites Controlo			Factores Linha Central		Factores para Limites de Controlo				Factores para Limites de Controlo				
	A	A ₂	A ₃	d ₂	c ₄	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	d ₃	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
2	2,121	1,881	2,659	1,128	0,7979	0	3,267	0	2,606	0,853	0	3,686	0	3,267
3	1,732	1,023	1,954	1,693	0,8862	0	2,568	0	2,276	0,888	0	4,358	0	2,574
4	1,500	0,729	1,628	2,059	0,9213	0	2,266	0	2,088	0,880	0	4,698	0	2,282
5	1,342	0,577	1,427	2,326	0,9400	0	2,089	0	1,964	0,864	0	4,918	0	2,114
6	1,225	0,483	1,287	2,534	0,9515	0,030	1,970	0,029	1,874	0,848	0	5,078	0	2,004
7	1,134	0,419	1,182	2,704	0,9594	0,118	1,882	0,113	1,806	0,833	0,204	5,204	0,076	1,924
8	1,061	0,373	1,099	2,847	0,9650	0,185	1,815	0,179	1,751	0,820	0,388	5,306	0,136	1,864
9	1,000	0,337	1,032	2,970	0,9693	0,239	1,761	0,232	1,707	0,808	0,547	5,393	0,184	1,816
10	0,949	0,308	0,975	3,078	0,9727	0,284	1,716	0,276	1,669	0,797	0,687	5,469	0,223	1,777
11	0,905	0,285	0,927	3,173	0,9754	0,321	1,679	0,313	1,637	0,787	0,811	5,535	0,256	1,744
12	0,866	0,266	0,886	3,258	0,9776	0,354	1,646	0,346	1,610	0,778	0,922	5,594	0,283	1,717
13	0,832	0,249	0,850	3,336	0,9794	0,382	1,618	0,374	1,585	0,770	1,025	5,647	0,307	1,693
14	0,802	0,235	0,817	3,407	0,9810	0,406	1,594	0,399	1,563	0,763	1,118	5,696	0,328	1,672
15	0,775	0,223	0,789	3,472	0,9823	0,428	1,572	0,421	1,544	0,756	1,203	5,741	0,347	1,653
16	0,750	0,212	0,763	3,532	0,9835	0,448	1,552	0,440	1,526	0,750	1,282	5,782	0,363	1,637
17	0,728	0,203	0,739	3,588	0,9845	0,466	1,534	0,458	1,511	0,744	1,356	5,820	0,378	1,622
18	0,707	0,194	0,718	3,640	0,9854	0,482	1,518	0,475	1,496	0,739	1,424	5,856	0,391	1,608
19	0,688	0,187	0,698	3,689	0,9862	0,497	1,503	0,490	1,483	0,734	1,487	5,891	0,403	1,597
20	0,671	0,180	0,680	3,735	0,9869	0,510	1,490	0,504	1,470	0,729	1,549	5,921	0,415	1,585
21	0,655	0,173	0,663	3,778	0,9876	0,523	1,477	0,516	1,459	0,724	1,605	5,951	0,425	1,575
22	0,640	0,167	0,647	3,819	0,9882	0,534	1,466	0,528	1,448	0,720	1,659	5,979	0,434	1,566
23	0,626	0,162	0,633	3,858	0,9887	0,545	1,455	0,539	1,438	0,716	1,710	6,006	0,443	1,557
24	0,612	0,157	0,619	3,895	0,9892	0,555	1,445	0,549	1,429	0,712	1,759	6,031	0,451	1,548
25	0,600	0,153	0,606	3,931	0,9896	0,565	1,435	0,559	1,420	0,708	1,806	6,056	0,459	1,541

Para $n > 25$

$$A = \frac{3}{\sqrt{n}} \quad A_3 = \frac{3}{c_4 \sqrt{n}} \quad c_4 \approx \frac{4(n-1)}{4n-3} \quad B_3 = 1 - \frac{3\sqrt{1-c_4^2}}{c_4} \quad B_4 = 1 + \frac{3\sqrt{1-c_4^2}}{c_4} \quad B_5 = c_4 - 3\sqrt{1-c_4^2} \quad B_6 = c_4 + 3\sqrt{1-c_4^2}$$

Figura 1 - Tabela com Fatores para Construção de Cartas de Controle de Variáveis (DOCUMENTOS DE APOIO PCQ)